



УКРАЇНА

(19) **UA** (11) **111851** (13) **C2**  
(51) МПК (2016.01)

**C07D 237/16** (2006.01)  
**C07D 401/10** (2006.01)  
**C07D 407/10** (2006.01)  
**A61K 31/50** (2006.01)  
**A61K 31/501** (2006.01)  
**A61P 25/18** (2006.01)  
**A61P 29/00**  
**A61P 25/28** (2006.01)

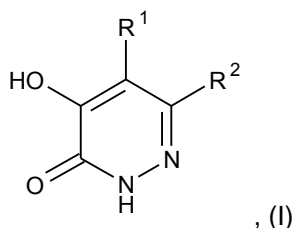
ДЕРЖАВНА СЛУЖБА  
ІНТЕЛЕКТУАЛЬНОЇ  
ВЛАСНОСТІ  
УКРАЇНИ

**(12) ОПИС ДО ПАТЕНТУ НА ВІНАХІД**

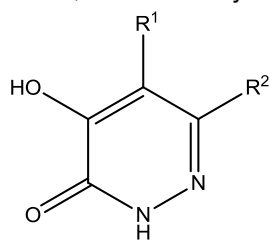
<b>(21)</b> Номер заявки:	<b>а 2014 00913</b>	<b>(72)</b> Винахідник(и):	<b>Фарнабі Вільям (GB), Філдхаус Шарлот (GB), Хезел Кетрін (GB), Кер Катріна (GB), Кінсела Наташа (UG), Лівермор Девід (GB), Мерчант Кевін (GB), Мілер Девід (GB)</b>
<b>(22)</b> Дата подання заявки:	<b>21.08.2012</b>	<b>(73)</b> Власник(и):	<b>ТАКЕДА ФАРМАС'ЮТИКАЛ КОМПАНІ ЛІМІТІД, 1-1, Doshomachi 4-chome, Chuo-ku, Osaka-shi, Osaka 5410045, Japan (JP)</b>
<b>(24)</b> Дата, з якої є чинними права на винахід:	<b>24.06.2016</b>	<b>(74)</b> Представник:	<b>Слободянюк Олександр Валентинович, реєстр. №138</b>
<b>(31)</b> Номер попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>1114399.7, 1118658.2, 1203533.3</b>	<b>(56)</b> Перелік документів, взятих до уваги експертизою:	<b>WO 2008/115381 A1, 25.09.2008</b>
<b>(32)</b> Дата подання попередньої заявки відповідно до Паризької конвенції:	<b>22.08.2011, 27.10.2011, 29.02.2012</b>		
<b>(33)</b> Код держави-учасниці Паризької конвенції, до якої подано попередню заявку:	<b>GB, GB, GB</b>		
<b>(41)</b> Публікація відомостей про заявку:	<b>10.06.2014, Бюл.№ 11</b>		
<b>(46)</b> Публікація відомостей про видачу патенту:	<b>24.06.2016, Бюл.№ 12</b>		
<b>(86)</b> Номер та дата подання міжнародної заявки, поданої відповідно до Договору РСТ	<b>PCT/GB2012/000672, 21.08.2012</b>		

**(54) СПОЛУКИ ПІРИДАЗИНОНУ ТА ЇХ ВИКОРИСТАННЯ ЯК ІНГІБІТОРІВ DAAO****(57) Реферат:**

Даний винахід стосується сполук формули (I) та їх фармацевтично прийнятних солей

**UA 111851 C2**

які відрізняються тим, що  $R^1$  та  $R^2$  є такими, як зазначено у описі, способів їх одержання, фармацевтичних композицій, що їх містять, та їх застосування у терапії.



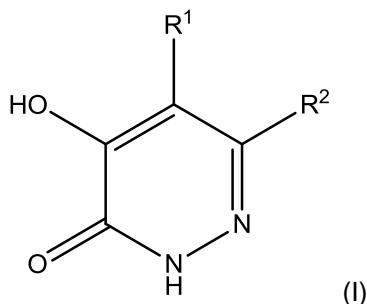
Даний винахід стосується похідних піридазінона, процесів їх виготовлення, фармацевтичних композицій, до складу яких вони входять, та їх застосування у терапії, зокрема, для лікування або попередження розвитку захворювань, що пов'язують з оксидазою D-амінокислот (DAAO).

Гіпер-допамінергічна теорія десятиліттями була основою для пошуку лікарських засобів для лікування шизофренії та привела до створення таких значущих препаратів, як клозапін та оланзапін. Не зважаючи на те, що зазначені лікарські препарати можуть бути високоефективними у боротьбі з позитивними симптомами шизофренії та мали значний сприятливий вплив у багатьох пацієнтів, вони не являють собою повне рішення, маючи незначний або зовсім не маючи впливу на негативні та когнітивні аспекти даного захворювання та профілі небажаних явищ у деяких випадках. Серед інших гіпотез гіпер-глутаматергічна теорія характеризується багатьма перевагами, маючи перші реальні докази застосування PCP (фенциклідину), MK801 або кетаміну, прямих антагоністів рецепторів N-метил-D-аспартату (NMDA), що можуть провокувати шизофренія-подібну симптоматику у здорових добровольців або посилювати клінічні ознаки у хворих на шизофренію. Однак, пряма модуляція рецептора NMDA за допомогою агоністів не виявилась успішною у зв'язку з екситотоксичністю (надмірною стимуляцією нейротрансмітером), яка призводила до розвитку небажаних явищ. Альтернативний напрям полягає у тому, щоб зробити мішенню коагоністи, які є необхідними для активації рецептора NMDA. Такими є гліцин та серін (D-SER). Спроби підсилити активність рецептора NMDA шляхом застосування інгібіторів транспортерів гліцину привели до розробки клінічних сполук (які на сьогоднішній день не представлені на ринку в якості лікарських препаратів). D-SER є коагоністом навіть з більшою активністю у порівнянні з гліцином, і, таким чином, модуляція D-SER може являти собою альтернативну стратегію. Одним із способів підвищення рівнів D-SER є зменшення активності DAAO, ферменту, який видаляє його з синаптичної щілини.

Інгібітори ферменту DAAO є відомими у даній галузі. Наприклад, Adage et al., European Neuropsychopharmacology 2008, 18, 200-214 описали AS-057278, низькомолекулярний інгібітор ферменту DAAO. Подібним чином Sparey et al., Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters, 2008, 18, 3386-3391 показали, що молекули, які містять невеликі гетероциклічні кільця у поєднанні з групою карбоксильної кислоти, можуть інгібувати фермент DAAO. Інгібітори DAAO, які унікають групи карбоксильної кислоти, були описані Ferraris et al., J. Med. Chem. 2008, 51, 3357-3359 та Duplantier et al., J. Med. Chem. 2009, 52, 3576-3585. Додаткові серії інгібіторів ферменту DAAO, що містять карбоксильну кислоту, компанії «Sepracore» описані у WO 2008/089453.

Ми винайшли новий клас сполук, які являють собою інгібітори ферменту DAAO та мають бажані профілі активності. Сполуки даного винаходу характеризуються сприятливою активністю, селективністю та/або фармакокінетичними властивостями.

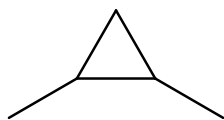
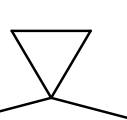
Відповідно до даного винаходу, забезпечена формула винаходу (I),



де  
 $R^1$  позначає атом гідрогену або фтору, або трифторметильну групу;

$R^2$  позначає групу  $-X-Y-R^3$ ;

кожен з X та Y незалежно позначає зв'язок, атом оксигену або групу  $-C(O)$ ,  $-S(O)_n$ ,  $-C(O)NR^4$ ,

$-S(O)_2NR^4$ ,  $-NR^4$ , ,  або  $-CR^4R^5$ , за умови, що X та Y не можуть обидва одночасно позначати зв'язок, та за умови, якщо як X, так і Y позначають дещо інше, ніж зв'язок, щонайменше один X та Y позначає  $-CR^4R^5$ ;

n являє собою 0, 1 або 2;

кожен  $R^4$  незалежно позначає атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$  алкільну або  $C_1$ - $C_6$  галоалкільну групу;

кожен  $R^5$  незалежно позначає атом гідрогену,  $C_1$ - $C_6$  алкільну або  $C_1$ - $C_6$  галоалкільну групу,

або  $=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^3$  позначає 3-10-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, сама кільцева система необов'язково заміщується щонайменше одним замісником, вибраним з галогену, гідроксилу, ціано, оксо,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілу,  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкенілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  гідроксиалкілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілтію,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілсульфінілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілсульфонілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілкарбонілу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкілкарбонілокси,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкоксикарбоніл, аміно ( $-\text{NH}_2$ ),  $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно, ди-( $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіл)аміно,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкілу,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкілокси,  $\text{C}_3\text{-C}_6$  циклоалкілметилу,  $-\text{[O]}_p\text{-(CH}_2\text{)}_q\text{-O-R}^7$  та 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця (необов'язково заміщується щонайменше одним замісником, вибраним з  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкілу та  $\text{C}_1\text{-C}_4$  алкокси);

кожен  $\text{R}^6$  незалежно позначає атом гідрогену або  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкільну групу;

$p$  являє собою 0 або 1;

$q$  являє собою 1, 2, 3 або 4; та

$\text{R}^7$  позначає  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкільну групу;

або їх фармацевтично прийнятну сіль.

В контексті даної специфікації, якщо не зазначено інакше, алкіл, алкеніл або алкініл замісна група або алкіл, алкеніл або алкініл компонент у замісній групі може бути лінійним або розгалуженим. Приклади  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкільних груп/компонентів включають метил, етил, пропіл, 2-метил-1-пропіл, 2-метил-2-пропіл, 2-метил-1-бутил, 3-метил-1-бутил, 2-метил-3-бутил, 2,2-диметил-1-пропіл, 2-метил-пентил, 3-метил-1-пентил, 4-метил-1-пентил, 2-метил-2-пентил, 3-метил-2-пентил, 4-метил-2-пентил, 2,2-диметил-1-бутил, 3,3-диметил-1-бутил, 2-етил-1-бутил,  $n$ -бутил, ізобутил, трет-бутил,  $n$ -пентил, ізопентил, неопентил та  $n$ -гексил. Приклади  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкенільних груп/компонентів включають етеніл, пропеніл, 1-бутеніл, 2-бутеніл, 1-пентелін, 1-гексеніл, 1,3-бутадиеніл, 1,3-пентадиеніл, 1,4-пентадиеніл та 1-гексадиеніл. Приклади  $\text{C}_2\text{-C}_6$  алкінільних груп/компонентів включають етиніл, пропініл, 1-бутиніл, 2-бутиніл, 1-пентиніл та 1-гексиніл.

Подібним чином, алкіленова група/компонент може бути лінійною або розгалуженою. Приклади  $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіленових груп/компонентів включають метилен, етилен,  $n$ -пропілен,  $n$ -бутилен,  $n$ -пентилен,  $n$ -гексилен, 1-метилетилен, 2-метилетилен, 1,2-диметилетилен, 1-етилетилен, 2-етилетилен, 1-, 2- або 3-метилпропілен та 1-, 2- або 3-етилпропілен.

$\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкільна або  $\text{C}_1\text{-C}_6$  галоалкокси замісна група/компонент буде містити щонайменше один атом галогену, наприклад, один, два, три, чотири або п'ять атомів галогену, приклади яких включають фторметил, дифторметил, трифторметил, фторметокси, дифторметокси, трифторметокси або пентафторетил.

$\text{C}_1\text{-C}_6$  гідроксиалкільна замісна група/компонент буде містити щонайменше одну гідроксильну групу, наприклад, одну, дві, три або чотири гідроксильні групи, приклади яких включають  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}(\text{CH}_3)\text{OH}$  та  $-\text{CH}(\text{CH}_2\text{OH})_2$ .

Алкільні групи у ди- $\text{C}_1\text{-C}_6$  алкіламіно групі/компоненті можуть бути однаковими або відрізнятися одна від одної.

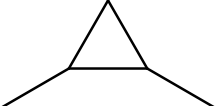
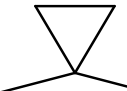
У означенні  $\text{R}^3$  насичена або ненасичена 3-10-членна карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система може мати аліциклічні або ароматичні властивості, як і замісник 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця. Ненасичена кільцева система буде частково або повністю ненасиченою.

З метою уникнути сумнівів, коли  $\text{R}^3$  являє собою необов'язково 3-10-членну карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, слід розуміти, що винахід не охоплює жодних нестабільних кільцевих структур та жодних зв'язків  $\text{O-O}$ ,  $\text{O-S}$  або  $\text{S-S}$ , а також те, що замісник, за наявності, може приєднуватись до будь-якого відповідного кільцевого атому. Компонент  $\text{R}^3$  може приєднуватись до будь-якого гетероатому або атому карбону, що приводить до створення стабільної структури. Подібні коментарі також застосовуються щодо замісника 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця на кільцевій системі  $\text{R}^3$ .

Коли будь-який хімічний компонент або група у формулі (I) описуються як такі, що необов'язково заміщуються, спеціалістам у даній галузі буде зрозуміло, що компонент або група можуть бути незаміщеними або заміщуватися одним або більше відомими замісниками. Спеціалістам у даній галузі буде зрозуміло, що число та природа замісників будуть обрані таким чином, щоб уникнути просторово небажаних комбінацій.

У одному варіанті даного винаходу  $\text{R}^1$  позначає атом гідрогену.

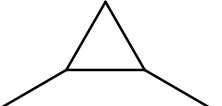
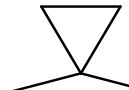
Кожен з  $X$  та  $Y$  незалежно позначає зв'язок, атом оксигену або групу  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ ,

$-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ ,  $-\text{NR}^4$ , ,  або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$ , за умови, що X та Y не можуть обидва одночасно позначати зв'язок, та за умови, якщо як X, так і Y позначають дещо інше, ніж зв'язок, щонайменше один X та Y позначає  $-\text{CR}^4\text{R}^5$ .

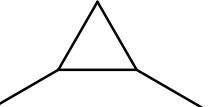
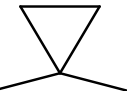
5 Кожен  $\text{R}^4$  незалежно позначає атом гідрогену або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкільну, переважно метильну, групу або  $\text{C}_1\text{-C}_6$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_2$  галоалкільну, переважно трифторметильну, групу.

10 Кожен  $\text{R}^5$  незалежно позначає атом гідрогену,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_2$  алкільну, переважно метильну, групу,  $\text{C}_1\text{-C}_6$  або  $\text{C}_1\text{-C}_4$ , або  $\text{C}_1\text{-C}_2$  галоалкільну, переважно трифторметильну, групу або групу  $=\text{CH}-$  так, що  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  позначає алкеніленовий компонент,  $-\text{CR}^4=\text{CH}-$  або  $-\text{CH}=\text{CR}^4$ .

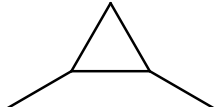
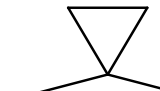
У одному варіанті даного винаходу X позначає зв'язок, атом оксигену або групу  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ ,  $-\text{NR}^4$ , ,  або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), та Y позначає зв'язок або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), до яких застосовується умова, зазначена вище.


15 У іншому варіанті даного винаходу X позначає зв'язок, атом оксигену або групу  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,

$-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ , ,  або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), та Y позначає зв'язок або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), до яких застосовується умова, зазначена вище.


20 У іншому варіанті даного винаходу X позначає  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) та Y позначає зв'язок, атом оксигену або групу  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{C}(\text{O})\text{NR}^4$ ,  $-\text{S}(\text{O})_2\text{NR}^4$ ,  $-\text{NR}^4$ ,

,  або  $-\text{CR}^4\text{R}^5$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ), до яких застосовується умова, зазначена вище.

У наступному варіанті X позначає групу  $-\text{S}(\text{O})_n$  (наприклад,  $-\text{S}-$ ),  $-\text{CHR}^4$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або

25  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) або , та Y позначає зв'язок або групу  $-\text{CHR}^4$  (наприклад,  $\text{CH}_2$ ), до яких застосовується умова, зазначена вище.

У наступному варіанті X позначає групу  $-\text{S}(\text{O})_n$  (наприклад,  $-\text{S}-$ ),  $-\text{NR}^4$  (наприклад,  $\text{N}(\text{CH}_3)$ ), -

$\text{CHR}^4$  (наприклад,  $\text{CH}_2$  або  $\text{CH}(\text{CH}_3)$ ) або , особливо  $-\text{CHR}^4$ , та Y позначає зв'язок або групу  $-\text{CHR}^4$  (наприклад,  $\text{CH}_2$ ), до яких застосовується умова, зазначена вище.

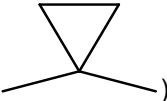
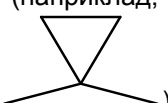
Конкретні приклади комбінацій X та Y включають будь-який один або більше з наступних:

30

X	Y
S	$\text{CH}_2$
$\text{CH}_2$	S
$\text{CH}_2$	$\text{CH}_2$
S	$\text{CH}(\text{CH}_3)$
$\text{SO}_2$	$\text{CH}_2$
$\text{CH}_2$	$\text{SO}_2$
O	$\text{CH}_2$
O	$\text{CH}(\text{CH}_3)$
$\text{C}(\text{O})$	$\text{CH}_2$
$\text{C}(\text{O})\text{NH}$	$\text{CH}_2$
$\text{S}(\text{O})_2\text{NH}$	$\text{CH}_2$

CH <sub>2</sub>	CH(CH <sub>3</sub> )
CH(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
-CH=CH-	зв'язок
зв'язок	-CH=CH-
CH <sub>2</sub>	зв'язок
зв'язок	CH <sub>2</sub>
циклопропіл	зв'язок
зв'язок	циклопропіл
CH(CH <sub>3</sub> )	зв'язок
зв'язок	CH(CH <sub>3</sub> )
N(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>

У одному варіанті даного винаходу комбінації X та Y, яким надають перевагу, включають будь-який один або більше з наступних:

X	Y
S	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	CH <sub>2</sub>
CH <sub>2</sub>	зв'язок
зв'язок	CH <sub>2</sub>
Циклопропіл (наприклад,  )	зв'язок
зв'язок	Циклопропіл (наприклад,  )
CH(CH <sub>3</sub> )	зв'язок
зв'язок	CH(CH <sub>3</sub> )
N(CH <sub>3</sub> )	CH <sub>2</sub>

5

У іншому варіанті даного винаходу перевага надається тому, щоб як X, так і Y, позначають CH<sub>2</sub>.

Кожен R<sup>6</sup> незалежно позначає атом гідрогену або C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкільну групу. Приклади алкільних груп описані вище та включають метил, етил, ізо-пропіл, н-пропіл та н-бутил.

10

R<sup>7</sup> позначає C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкільну групу, приклади якої були описані раніше.

Відповідно до одного аспекту даного винаходу, R<sup>3</sup> може позначати 3-10-членну (наприклад, від 3-, 4-, 5- або 6- до 7-, 8-, 9- або 10-членну) насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково заміщується щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраними з галогену (наприклад, фтору, хлору або бром), гідроксилу, циано, оксо, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілу, C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>2</sub>-C<sub>4</sub> алкенілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галоалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> гідроксиалкілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> галоалкокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілтію, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілсульфінілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілсульфонілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілкарбонілу, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкілкарбонілокси, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкоксикарбонілу, аміно, -CON(R<sup>6</sup>)<sub>2</sub>, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкіламіно, ди-(C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub>, або C<sub>1</sub>-C<sub>2</sub> алкіл)аміно, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкілу, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкілокси, C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> або C<sub>3</sub>-C<sub>5</sub> циклоалкілметилу, -[O]<sub>p</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-R<sup>7</sup> та 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця (що необов'язково заміщується щонайменше одним замісником, наприклад, одним, двома або трьома замісниками незалежно, вибраними з C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкілу, такого як метил або етил, та C<sub>1</sub>-C<sub>4</sub> алкокси, такого як метокси або етокси).

25

Гетероциклічна кільцева система буде містити щонайменше один кільцевий гетероатом (наприклад, один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно), вибраних з нітрогену, сірки та кисню. Приклади насичених або ненасичених 3-10-членних карбоциклічних або гетероциклічних кільцевих систем, які можуть застосовуватися, що можуть бути моноциклічними або поліциклічними (наприклад, біциклічними), в яких два або більше кілець злиті, включають один або більше (у будь-якій комбінації) циклопропіл, циклобутил, циклопентил, циклогексил, біцикло[2.2.1]гептил, циклопентелін, циклогексеніл, феніл, піролідиніл, піперидиніл, піперазиніл, морфолініл, тіоморфолініл, оксадіазоліл (наприклад, 1,2,4-оксадіазоліл), тетрагідрофураніл, діазабіцикло[2.2.1]гепт-2-іл, нафтіл, бензофураніл, бензотієніл, бензодіоксоліл, хінолініл, оксазоліл, тіадіазоліл (наприклад, 1,2,3-тіадіазоліл), 2,3-дигідробензофураніл, тетрагідропіраніл, піразоліл, імідазо[1,2-а]піридиніл, піразиніл, тіазолідиніл, інданіл, тієніл, ізоксазоліл, піридазиніл, піроліл, фураніл, тіазоліл, індоліл, імідазоліл, піримідиніл, бфферментідазоліл, тіазоліл, тетразоліл та піридиніл.

Кільцеві системи, яким надають перевагу, включають феніл, піридиніл, оксазоліл, піразиніл, циклопропіл, циклопентил, циклогексил, тетрагідропіраніл, 2,3-дигідробензофураніл, піримідиніл, імідазо[1,2-а]піридиніл, піразоліл, тіазоліл та піперидиніл.

Переважаю кільцева система являє собою феніл, піридиніл, циклопропіл, циклопентил, циклогексил або тетрагідропіраніл.

У варіанті винаходу, якому надають перевагу, кільцева система являє собою феніл або піридиніл, зокрема, феніл.

Замісник 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця буде містити щонайменше один кільцевий гетероатом (наприклад, один, два, три або чотири кільцевих гетероатоми незалежно), вибраних з нітрогену, сірки та кисню. Переважаю кільцеві гетероатоми вибрані з нітрогену та кисню. Приклади таких кільцевих замісників включають азетидиніл, піролідиніл та оксадіазоліл, такий як 1,2,4-оксадіазоліл.

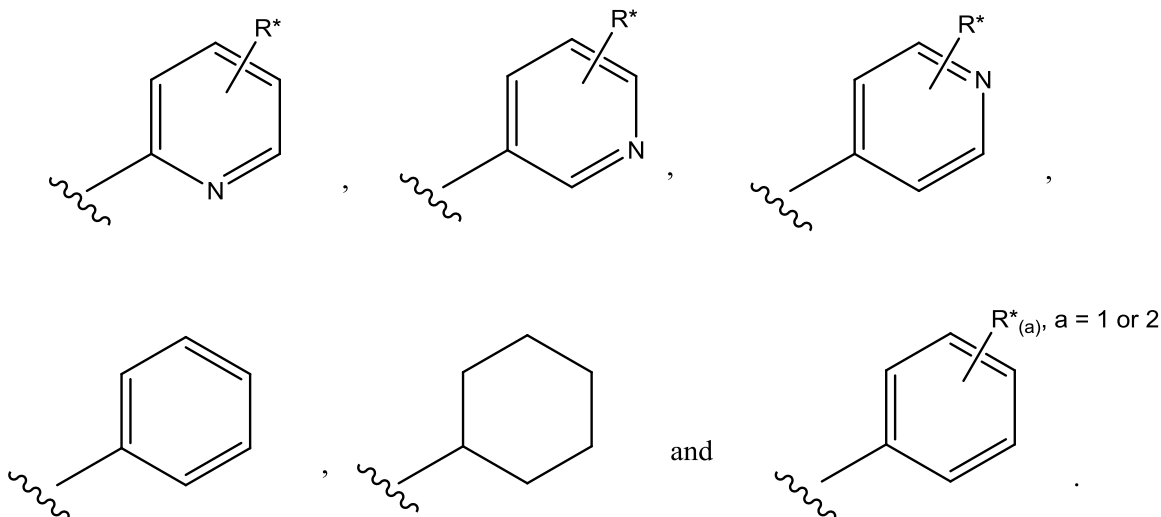
У одному варіанті даного винаходу,  $R^3$  позначає від 3-, 4- або 5- до 6-, 7-, 8- або 9-членну, наприклад, 3-6- або 5-9-членну, насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, яка необов'язково заміщується щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма замісниками незалежно), вибраним з галогену (наприклад, фтору, хлору або броду), гідроксилу, ціано, оксо,  $C_1$ - $C_4$  алкілу (наприклад, метилу або етилу),  $C_2$ - $C_4$  алкенілу (наприклад, етенілу),  $C_1$ - $C_2$  галоалкілу (наприклад, дифторметилу або трифторметилу),  $C_1$ - $C_2$  гідроксипалкілу (наприклад, гідроксиметилу),  $C_1$ - $C_4$  алкокси (наприклад, метокси або етокси),  $C_1$ - $C_2$  галоалкокси (наприклад, дифторметокси або трифторметокси),  $C_1$ - $C_4$  алкілтію (наприклад, метилтію або етилтію),  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфініл (наприклад, метилсульфініл або етилсульфініл),  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу або етилсульфонілу),  $C_1$ - $C_4$  алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу або етилкарбонілу),  $C_1$ - $C_4$  алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),  $C_1$ - $C_4$  алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу), аміно,  $-CON(R^6)_2$ ,  $C_1$ - $C_4$  алкіламіно (наприклад, метиламіно або етиламіно), ди- $(C_1$ - $C_4$  алкіл)аміно (наприклад, диметиламіно),  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілу,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілметилу,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  та 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця, яке необов'язково заміщується метилом або метокси.

У іншому варіанті даного винаходу,  $R^3$  позначає 5- або 6-членну ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, гетероциклічна кільцева система містить один або два кільцеві гетероатоми, незалежно вибраних з нітрогену та кисню, чия карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система необов'язково заміщується одним, двома, трьома або чотирма замісниками, незалежно вибраними з фтору, хлору, броду, гідроксилу, ціано, оксо,  $C_1$ - $C_4$  алкілу (наприклад, метилу або етилу),  $C_2$ - $C_4$  алкенілу (наприклад, етенілу),  $C_1$ - $C_2$  галоалкілу (наприклад, дифторметилу або трифторметилу),  $C_1$ - $C_2$  гідроксипалкілу (наприклад, гідроксиметилу),  $C_1$ - $C_4$  алкокси (наприклад, метокси або етокси),  $C_1$ - $C_2$  галоалкокси (наприклад, дифторметокси або трифторметокси),  $C_1$ - $C_4$  алкілтію (наприклад, метилтію або етилтію),  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфінілу (наприклад, метилсульфінілу або етилсульфінілу),  $C_1$ - $C_4$  алкілсульфонілу (наприклад, метилсульфонілу або етилсульфонілу),  $C_1$ - $C_4$  алкілкарбонілу (наприклад, метилкарбонілу або етилкарбонілу),  $C_1$ - $C_4$  алкілкарбонілокси (наприклад, метилкарбонілокси),  $C_1$ - $C_4$  алкоксикарбонілу (наприклад, метоксикарбонілу), аміно, карбоксамідо ( $-CONH_2$ ),  $C_1$ - $C_4$  алкіламіно (наприклад, метиламіно або етиламіно), ди- $(C_1$ - $C_4$  алкіл)аміно (наприклад, диметиламіно),  $C_3$ - $C_6$  циклоалкіл,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілокси,  $C_3$ - $C_6$  циклоалкілметилу,  $-[O]_p-(CH_2)_q-O-R^7$  та 4-6-членного насиченого або ненасиченого гетероциклічного кільця, яке переважно містить щонайменше один кільцевий атом нітрогену, що необов'язково заміщується метилом або метокси.

У іншому варіанті  $R^3$  позначає 3-6-членну, переважно 5-6-членну, насичену або ненасичену

- карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, таку як циклопропіл, цикlopентил, циклогексил, тетрагідропіраніл, феніл або піридиніл, чия кільцева система необов'язково заміщується щонайменше одним замісником (наприклад, одним, двома, трьома або чотирма, переважно одним або двома, замісниками незалежно), вибраних з ціано, фтору, хлору, метилу, дифторметилу, дифторметокси, трифторметилу, трифторметокси та метокси.

Конкретні приклади  $R^3$  включають один або більше наступних замісників у будь-якій комбінації:



- Кільцеві замісники  $R^*$  незалежно вибрані з ціано, галогену (наприклад, фтору або хлору), метилу, метокси, дифторметилу, дифторметокси, трифторметилу або трифторметокси.

У варіанті винаходу, якому надають перевагу,

$R^1$  позначає атом гідрогену;

$R^2$  позначає групу  $-X-Y-R^3$ ;

- $X$  позначає групу  $-S(O)_n$  або  $-CHR^4$  та  $Y$  позначає групу  $-CHR^4$ ;

$n$  являє собою 0, 1 або 2;

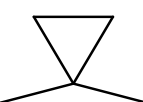
кожен  $R^4$  незалежно позначає атом гідрогену або метильну групу; та

- $R^3$  позначає 5- або 6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, чия кільцева система необов'язково заміщується щонайменше одним замісником вибраним з фтору, хлору, трифторметилу та метокси.

У іншому варіанті винаходу, якому надають перевагу,

$R^1$  позначає атом гідрогену;

$R^2$  позначає групу  $-X-Y-R^3$ ;

- $X$  позначає групу  $-S(O)_n$ ,  $-CHR^4$  або  та  $Y$  позначає зв'язок або групу  $-CHR^4$ ;

$n$  являє собою 0, 1 або 2, переважно 0;

кожен  $R^4$  незалежно позначає атом гідрогену або метильну групу, переважно атом гідрогену;

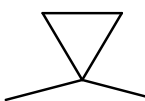
та

- $R^3$  позначає 3-6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему (переважно фенільну), чия кільцева система необов'язково заміщується щонайменше одним замісником (переважно одним або двома замісниками незалежно), вибраними з фтору, хлору, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси та метокси.

У іншому варіанті винаходу, якому надають перевагу,

$R^1$  позначає атом гідрогену;

$R^2$  позначає групу  $-X-Y-R^3$ ;

- $X$  позначає групу  $-S(O)_n$ ,  $-NR^4$ ,  $-CHR^4$  або  та  $Y$  позначає зв'язок або групу  $-CHR^4$ ;

$n$  являє собою 0, 1 або 2, переважно 0;

кожен  $R^4$  незалежно позначає атом гідрогену або метильну групу, переважно атом гідрогену;

та



R<sup>3</sup> позначає 3-6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему (переважно фенільну), чия кільцева система необов'язково заміщується щонайменше одним замісником (переважно одним або двома замісниками незалежно), вибраними з ціано, фтору, хлору, дифторметилу, дифторметокси, трифторметилу, трифторметокси, метилу та метокси.

Приклади сполук даного винаходу включають:

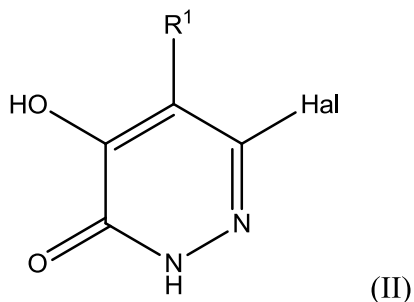
4-Гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(4-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-[(4-Хлоробензіл)сульфаніл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(3-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(2-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(3,5-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(3,4-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Циклогексилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Циклопропілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Циклопентилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)етил]піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(2,4-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-[3-(Дифторметил)феніл]етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-Бензил-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(3-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-(1-фенілциклопропіл)піридазин-3(2H)-он,  
 4-[2-(5-Гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)етил]бензонітрил,  
 6-[2-(3-Фтор-4-метилфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(4-Фтор-3-метилфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(4-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(2-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[2-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-(4-(Дифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(4-(Трифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(3-(Дифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[1-(4-Фторфеніл)циклопропіл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-[1-(4-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{1-[3-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[4-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 6-((Циклопропілметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-((Циклогексилметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(3-Хлоробензіл)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(4-Хлоробензіл)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(Циклогексилметил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(4-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Хлоро-6-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Хлоробензіл)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(3-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(2-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(4-Метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(3-Метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)піридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он,  
 4-Гідрокси-6-[2-(оксан-4-іл)етил]піридазин-3(2H)-он,  
 6-[(4-Фторфеніл)метил](метил)аміно)-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(2,6-Дифторфеніл)етил]-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он,  
 6-[2-(2-Хлоро-6-фторфеніл)етил]-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он,

6-[[3,5-біс(Трифторметил)феніл]метил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(1-Фенілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он,  
 6-(Циклопропілметил)-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 4-Гідрокси-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[2-Хлоро-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[2,4- біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[3,4- біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 4-Гідрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фентетил) піридазин-3(2H)-он,  
 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-хлоро-4-(трифторметил)феніл) етил)-піридазин,  
 4-Гідрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил}-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[3,5-Дифтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 6-{2-[3-Фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он,  
 та фармацевтично прийнятні солі будь-якого з них.

Слід зауважити, що кожна з хімічних сполук, перелік яких наведено вище, позначає окремий та незалежний аспект даного винаходу.

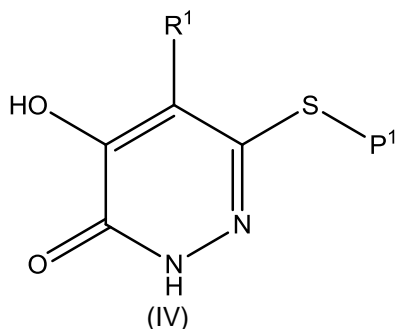
Даний винахід додатково забезпечує процес приготування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено вище, що включає

(i) коли X позначає атом сірки, або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає атом сірки, що вступає у реакцію зі сполукою формули (II)



у якій Hal позначає атом галогену, такого як хлор, та R¹ є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (III), HS-[Y]<sub>t</sub>-R³, де t являє собою 0 або 1, та Y та R³ є таким, як зазначено у формулі (I); або

(ii) коли X позначає SO, або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає SO, що окислює сполуку формули (IV)



у якій P¹ позначає захисну групу (наприклад, метил пропіонат), та R¹ є таким, як зазначено у формулі (I), з відповідним окиснюючим агентом, з наступною реакцією зі сполукою формули (V), L¹-[Y]<sub>w</sub>-R³, де w являє собою 0 або 1, L¹ позначає групу, що заміщується (наприклад, галоген), та Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (I); або

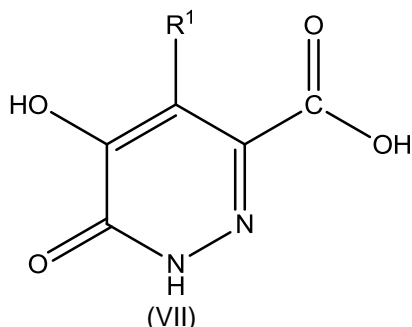
(iii) коли X позначає SO₂, або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає SO₂, що окислює сполуку формули (IV), як зазначено у пункті (ii) вище, з відповідним окиснюючим агентом, з наступною реакцією зі сполукою формули (V), як зазначено у пункті (ii) вище; або

(iv) коли X позначає атом кисню, або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає атом кисню, що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, зі сполукою формули (VI), HO-[Y]<sub>z</sub>-R³, де z являє собою 0 або 1, та Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (I); або

(v) коли X позначає C(O), або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає C(O), що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, з діоксином карбону з

наступним додаванням активуючого агента та реакцією зі сполукою формули (Va),  $M-[Y]_w-R^3$ , де M являє собою Li або  $MgR^{20}$ ,  $R^{20}$  позначає атом галогену та w, Y та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (V) у пункті (ii) вище; або

- (vi) коли X позначає  $-C(O)NR^4$ , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає  $-C(O)NR^4$ , що вступає у реакцію зі сполукою формули (VII),



у якій  $R^1$  є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (VIII),  $R^4HN-[Y]_g-R^3$ , де g являє собою 0 або 1, та Y,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як зазначено у формулі (I); або

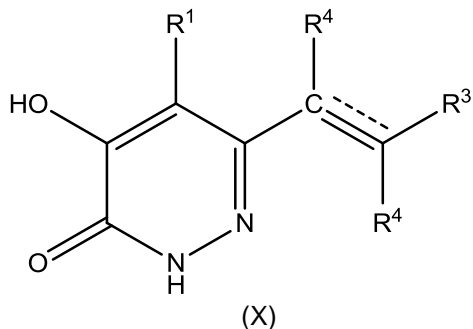
- (vii) коли X позначає  $-S(O)_2NR^4$ , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає  $-S(O)_2NR^4$ , що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, з діоксидом сірки з наступним додаванням окислювально-хлоруючого агента та наступною реакцією зі сполукою формули (VIII), як зазначено у пункті (vi) вище; або

- (viii) коли X позначає  $-NR^4$ , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає  $-NR^4$ , що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, зі сполукою формули (VIII), як зазначено у пункті (vi) вище; або

- (ix) коли X позначає  $-CR^4R^5$ , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає  $-CR^4R^5$ , та кожен з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно позначає  $C_1-C_6$  алкільну групу, що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, зі сполукою формули (IX),  $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$ , де h являє собою 0 або 1,  $L^2$  позначає групу, що заміщується (наприклад, галоген), кожен з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно позначає  $C_1-C_6$  алкільну групу, та Y та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (I); або

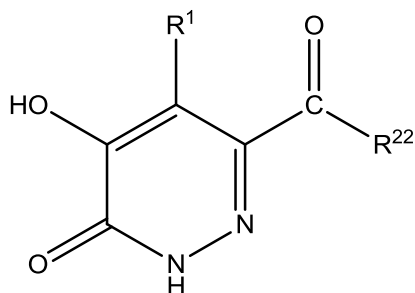
- (x) коли X позначає  $-CR^4R^5$ , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає  $-CR^4R^5$ , кожен з  $R^4$  та  $R^5$  незалежно позначає атом гідрогену або  $C_1-C_6$  алкільну групу, але обидва одночасно не позначають  $C_1-C_6$  алкільну групу, що вступає у реакцію зі сполукою формули (II), як зазначено у пункті (i) вище, зі сполукою формули (IXa),  $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$ , де h, Y, та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (IX) у пункті (ix) вище, та  $R^4$  є таким, як зазначено у формулі (I) вище, з наступною реакцією гідрогенізації; або

- (xi) коли кожен з X та Y позначає  $-CHR^4$ , що гідрогенезує сполуку формули (X),



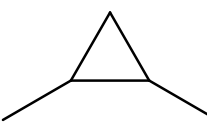
де  $R^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як зазначено у формулі (I); або


- (xii) коли X позначає  $-CR^4R^5$  або коли X являє собою зв'язок та Y позначає  $-CR^4R^5$  та  $R^5$  являє собою  $=CH$ , що вступає у реакцію зі сполукою формули (XI),

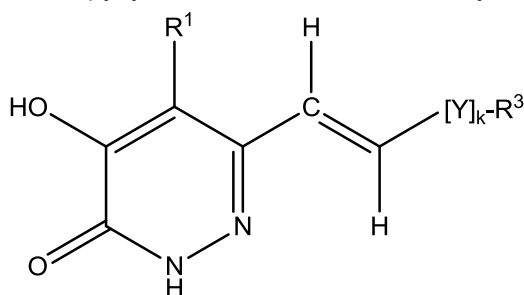


(XI)

де  $R^{22}$  позначає атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$  алкільну групу, та  $R^1$  є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (IXb),  $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_n-R^3$ , де  $R^{24}$  позначає фосфонатний компонент (наприклад,  $-P(=O)(OR)_2$ , де R являє собою алкільну групу, таку як етил),  $R^{26}$  позначає атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$  алкільну групу, та h, Y та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (IX) у пункті (ix) вище; або

(xiii) коли X позначає групу , або коли X являє собою зв'язок, та Y


позначає групу , що вступає у реакцію зі сполукою формули (XII),

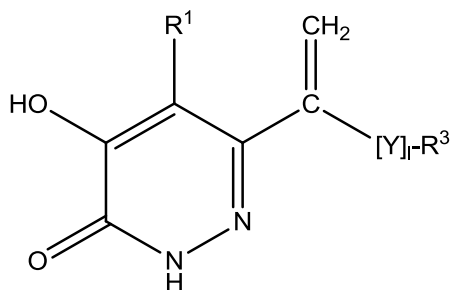


(XII)

де k являє собою 0 або 1, та Y,  $R^1$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (I), з дийодметаном та парою цинк-мідь; або

(xiv) коли X позначає групу , або коли X являє собою зв'язок, та Y позначає

групу , що вступає у реакцію зі сполукою формули (XIII),



(XIII)

де l являє собою 0 або 1, та Y,  $R^1$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (I), з дийодметаном та парою цинк-мідь;

та необов'язково після цього проводять одну або більше з наступних процедур:

- перетворення сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I)
- видалення будь-яких захисних груп
- утворення фармацевтично прийнятної солі.

Процес (i) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як толуол, за присутності паладієвого каталізатора, наприклад, трис(добензиліденацетон)дипаладій(0) ( $Pd_2(DBA)_3$ ), та оргонофосфорної сполуки, такої як 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Ксантфос).

Процеси (ii) та (iii) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як дихлорометан, із застосуванням відповідної кількості окислювального агенту, такого як мета-хлоропероксibenзолъна кислота.

Процес (iv) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як толуол, за присутності мідного (I) йодид каталізатору при підвищенні температури (наприклад, від 30°C до 150°C).

Першу операцію процесу (v) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, при низькій температурі (наприклад,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) за присутності реактиву, такого як бутіллітій. Відповідним активуючим агентом, який застосовують у другій операції, буде сполука, така як N,O-диметилгідроксиламіну гідрохлорид, яка є комерційно доступною, наприклад, виробництва корпорації «Sigma-Aldrich», для утворення «аміда Вайнребла», який потім вступає в реакцію зі сполукою формули (Va) для утворення відповідної сполуки формули (I).

Процес (vi) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику із застосуванням відповідного амідного зв'язуючого реактиву. Різноманітні амідні зв'язуючі реактиви відомі спеціалістам у даній галузі, такі як дициклогексилкарбодіімід (DCC), діізопропілкарбодіімід (DIC), O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній гексафторфосфат (HBTU) та O-(бензотриазол-1-іл)-N,N,N',N'-тетраметилуроній тетрафторборат (TBTU).

Першу операцію процесу (vii) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, при низькій температурі (наприклад,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) за присутності реактиву, такого як ізопропілмагнію хлорид. Відповідним окислювально-хлоруючим агентом, який застосовують у другій операції, буде сульфурил хлорид, та наступну реакцію зі сполукою формули (VIII) можна проводити відповідно до процедур зв'язування сульфонамідів, відомих у даній галузі.

Реакцію амінування у процесі (viii) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як толуол, за присутності (1) каталісту паладію, такого як трис(дибензиліденацетон)дипаладій(0) ( $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$ ), (2) основи, такої як натрій t-бутоксид, та (3) оргонофосфорної сполуки, такої як 4,5-біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен (Ксантфос).

Процеси (ix) та (x) можна зручним чином проводити у органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, при низькій температурі (наприклад,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) за присутності реактиву, такого як бутіллітій.

Реакцію гідрогенізації у процесі (x) та процесі (xi) можна проводити відповідно до технік, відомих у даній галузі, наприклад, за присутності органічного розчинника, такого як етанол, із застосуванням газу гідрогену та паладію на карбоновому каталізаторі при необхідних кислотно-каталітичних умовах.

Процес (xii) являє собою аналог реакції Хорнера-Водсворта-Еммонса, как известно, наприклад, из Wadsworth, W. Org. React. 1977, 25, 73. Відповідні умови реакції для проведення реакцій даного типу відомі спеціалістам у даній галузі.

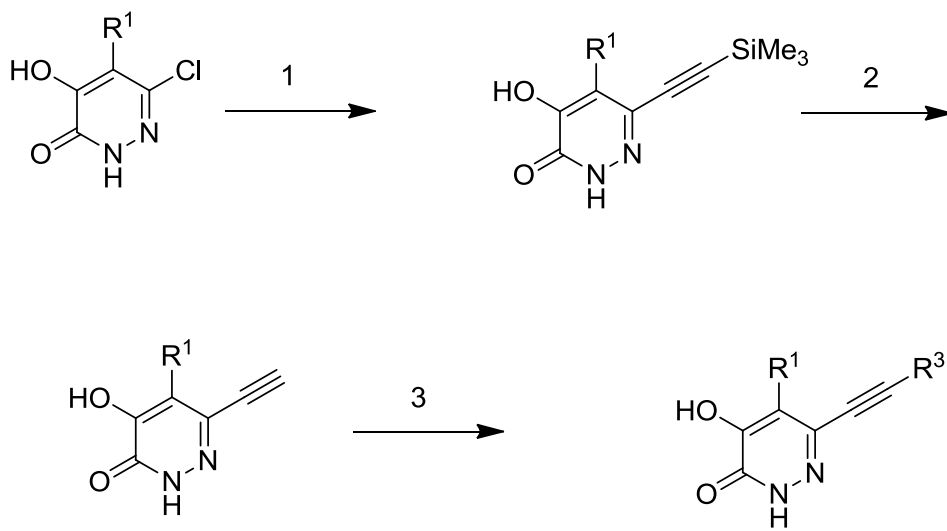
Процеси (xiii) та (xiv) являють собою аналоги реакції циклопропанування алкенів Симмонса-Сміта, наприклад, як описано Howard H. Simmons, Ronald D. Smith (1959) "A New Synthesis of Cyclopropanes" J. Am. Chem. Soc. 81 (16): 4256-4264.

Сполуки формули (IV), у якій  $\text{R}^1$  позначає захисну групу, таку як  $-\text{CH}_2\text{CH}_2\text{C}(\text{O})^{\circ}\text{CH}_3$ , можна приготувати за допомогою реакції зі сполукою формули (II), як зазначено вище, з метил 3-сульфанілпропаноатом.

Сполуки формули (VII) можна приготувати за допомогою реакції зі сполукою формули (II), як зазначено вище, з діоксидом карбону у органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, при низькій температурі (наприклад,  $-78^{\circ}\text{C}$ ) за присутності реактиву, такого як бутіллітій.

Сполуки формули (X), у якій  $\text{CR}^4$  групи зв'язані карбон-карбоновим подвійним зв'язком, можна приготувати за допомогою процесів, що є аналогічними процесу (xii), описаному вище.

Сполуки формули (X), у якій  $\text{CR}^4$  групи зв'язані карбон-карбоновим потрійним зв'язком, кожен  $\text{R}^4$  позначає атом гідрогену, та  $\text{R}^3$  позначає необов'язково заміщену гетероциклічну кільцеву систему, можна приготувати відповідно до наступної схеми реакції:

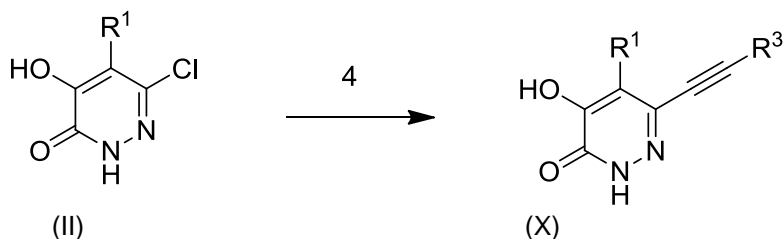


Операцію 1 проводять за допомогою реакції сполуки піридазину (у якій  $R^1$  є таким, як зазначено вище) з етинілтриметилсиланом у органічному розчиннику, такому як тетрагідрофуран.

Операцію 2 проводять із застосуванням калію карбонату у полярному розчиннику, такому як метанол.

Операцію 3 проводять із застосуванням сполуки формули  $R^3\text{-Br}$ , де  $R^3$  позначає необов'язково заміщену гетероциклічну кільцеву систему, як зазначено вище, за присутності йодиду міді(I) та відповідного каталізатора палладію.

Сполуки формули (X), у якій  $CR^4$  групи зв'язані карбон-карбоним потрійним зв'язком, кожен  $R^4$  позначає атом гідрогену, та  $R^3$  позначає необов'язково заміщену карбоциклічну кільцеву систему, можна приготувати відповідно до наступної схеми реакції:

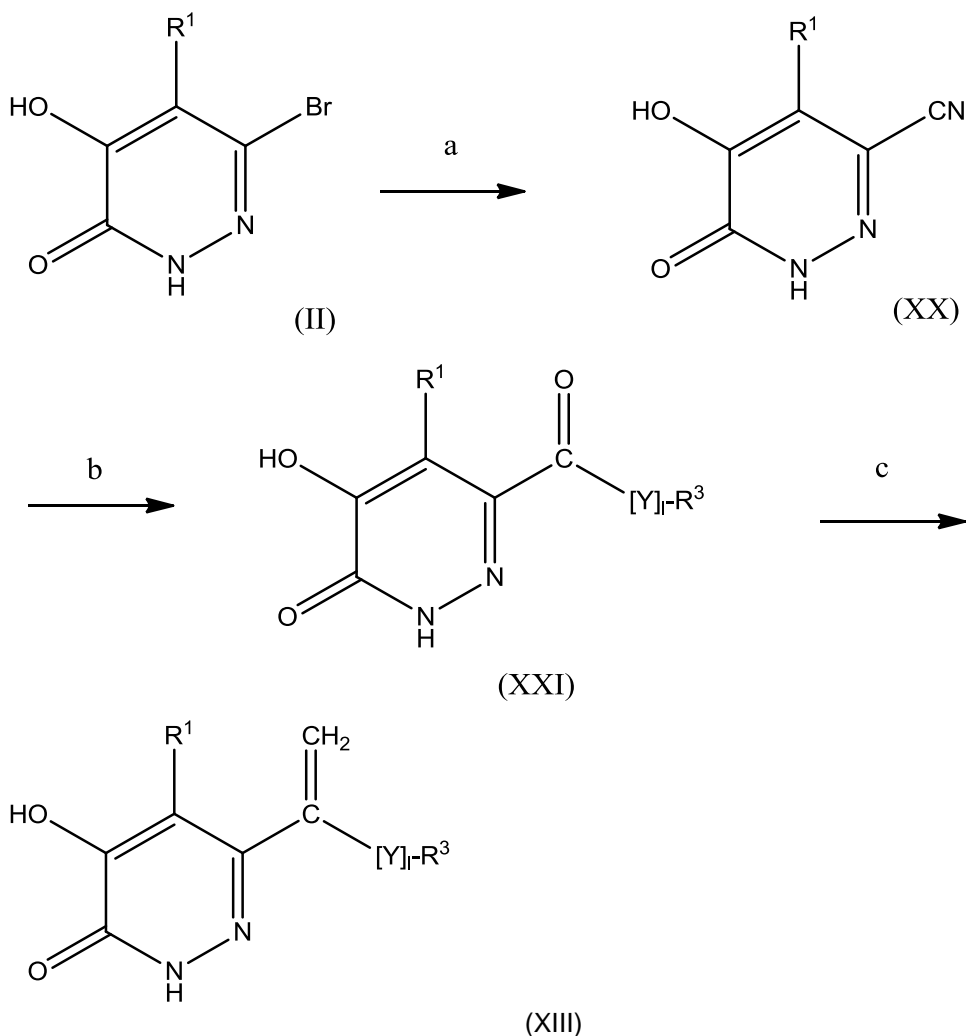


Операцію 4 проводять за допомогою реакції сполуки формули (II), як описано вище, зі сполукою формули,  $HC \equiv C\text{-}R^3$ , де  $R^3$  позначає необов'язково заміщену карбоциклічну кільцеву систему, як зазначено вище, за присутності йодиду міді(I) та відповідного каталізатора палладію.

Сполуки формули (XI) можна приготувати за допомогою реакції зі сполукою формули (II), як зазначено вище, з диметилформамідом у органічному розчиннику, такому як диетиловий ефір, при низькій температурі (наприклад,  $-78^\circ\text{C}$ ) за присутності реактиву, такого як бутиллітій, за якою необов'язково проводять реакцію алкілування.

Сполуки формули (XII) можна приготувати за допомогою процесів, аналогічних тим, що використовують для приготування сполуки формули (X).

Сполуки формули (XIII) можна приготувати відповідно до наступної схеми реакції:



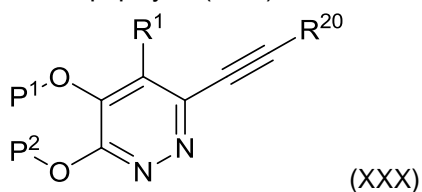
Операцію а проводять із застосуванням, наприклад, цианіду міді. Сполука формули (II) є такою, як зазначено вище.

Операцію б проводять із застосуванням реактиву Гріньяра формули  $R^3-[Y]-MgBr$ , де I, Y та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (XIII).

Операцію с проводять із застосуванням розчину реактиву Теббе (біс(циклопентадиєніл)- $\mu$ -хлоро(диметилалюміній)- $\mu$ -метилентитан).

Сполуки формул (II), (III), (V), (Va), (VI), (VIII), (IX), (IXa) та (IXb) є або комерційно доступними та добре відомими в літературі, або їх можна приготувати із застосуванням відомих технік.

Даний винахід додатково забезпечує певні нові проміжні речовини, наприклад, проміжні речовини формули (XXX),



де кожен з  $P^1$  та  $P^2$  незалежно представляють захисну групу (наприклад, бензил),  $R^{20}$  позначає атом гідрогену або групу, що заміщується (наприклад, триметилсалін,  $Si(CH_3)_3$ ), та  $R^1$  є таким, як зазначено у формулі (I) вище.

Спеціалістам у даній галузі буде зрозуміло, що у процесах даного винаходу функціональні групи, такі як фенольні, гідроксильні або аміно групи у реактивах можуть потребувати захисту із застосуванням захисних груп. Таким чином, приготування сполук формули (I) може включати, на відповідній стадії, видалення однієї або більше захисних груп.

Захист та зняття захисту функціональних груп описано у «Захисні групи у органічній хімії» (Protective Groups in Organic Chemistry), за редакцією J.W.F. McOmie, Plenum Press (1973) та «Захисні групи у органічному синтезі» (Protective Groups in Organic Synthesis), 3<sup>e</sup> видання, T.W.

Greene та P.G.M. Wuts, Wiley-Interscience (1999).

Сполуки формули (I) вище можна перетворити на їх фармацевтично прийнятні солі, переважно кислотнo-адитивні солі, такі як солі гідрохлориду, гідробромиду, бензолсульфонату (бесилату), цукрину (наприклад, моноцукрину), трифторацетату, сульфату, нітрату, фосфату, ацетату, фумарату, малеату, тартрату, лактату, цитрату, пірувату, сукцинату, валерату, пропаноату, бутаноату, малонату, оксалату, 1-гідрокси-2-нафтоату (ксинафоату), метансульфонату або р-толуолсульфонату.

У одному аспекті винаходу сполуки формули (I) можуть мати одну або більше радіоактивну мітку. Такі радіоактивні мітки можна вводити із застосуванням реактивів, що містять радіоактивну мітку, в синтезі сполук формули (I), або можна вводити із застосуванням з'єднання сполук формули (I) з хелатоутворюючими компонентами, які мають здатність зв'язуватись з атомом радіоактивного металу. Такі радіо мічені версії сполук можна застосовувати, наприклад, у дослідженнях діагностичної візуалізації.

Сполуки формули (I) та їх солі можуть бути у формі гідратів або сольватів, що утворюють один аспект даного винаходу. Такі сольвати можна створити зі звичайних органічних розчинників, включаючи, але не обмежуючись ними, спиртові розчинники, наприклад, метанол, етанол або ізопропанол.

Сполуки формули (I) можуть існувати у стереоізомірних формах. Спеціалістам у даній галузі буде зрозуміло, що даний винахід охоплює застосування всіх геометричних та оптичних ізомерів (включаючи атропоізомери) сполук формули (I) та їх суміші, включаючи рацемати. Застосування таутомерів та їх сумішей також утворює аспект даного винаходу. Енантіомірно чисті форми є особливо бажаними.

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі мають активність фармацевтичних препаратів, зокрема, як інгібітори ферменту оксидази D-амінокислот (DAAO), та, таким чином, їх можна застосовувати у лікуванні шизофренії та інших психотичних розладів (наприклад, психотичного розладу, психозу), деменції та інших когнітивних розладів, тривожних розладів (наприклад, генералізованого тривожного розладу), розладів настрою (наприклад, депресивних розладів, великих депресивних розладів, біполярних розладів, включаючи біполярний I та II, біполярну манію, біполярну депресію), розладів сну, розладів, які зазвичай вперше діагностують у ранньому дитячому віці, дитячому або підлітковому віці (наприклад, розладу дефіциту уваги та порушення соціальної поведінки), болю (наприклад, невропатичного болю) та нейродегенеративних розладів (наприклад, хвороби Паркінсона або хвороби Альцгеймера).

Таким чином, даний винахід забезпечує сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено вище, для застосування у терапії, зокрема, для лікування захворювань, розвиток або симптоми яких пов'язують з активністю ферменту DAAO.

Даний винахід також забезпечує застосування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено вище, для приготування лікарського препарату для лікування захворювань, розвиток або симптоми яких пов'язують з активністю ферменту DAAO.

В контексті даної специфікації термін «терапія» також включає «профілактику», якщо не зазначено інакше. Терміни «терапевтичний» та «терапевтично» слід тлумачити відповідним чином.

Очікують, що профілактика є релевантною, зокрема, до лікування осіб, які вже мали епізод або з інших причин належать до групи підвищеного ризику розвитку розладу або захворювання, що розглядається. До осіб, які належать до групи ризику розвитку певного розладу або захворювання, зазвичай належать особи з сімейним анамнезом розладу або захворювання, або особи, які були ідентифіковані за допомогою генетичного тестування або скринінгу, як такі, зокрема, що є чутливими до розвитку розладу або захворювання, або такі, що знаходяться у продромальній фазі розладу.

Зокрема, сполуки винаходу (включаючи фармацевтично прийнятні солі) можна застосовувати у лікуванні позитивних симптомів шизофренії, шизофреноморфного розладу або шизоафективного розладу (наприклад, чуття голосів або галюцинацій), когнітивних розладів (таких як деменція та порушення здатності до навчання), а також болю (такого як невропатичний біль).

Винахід також забезпечує метод лікування щонайменше одного симптому або захворювання, які пов'язують з шизофренією, шизофреноморфним розладом, шизоафективним розладом та іншими психотичними розладами (наприклад, психотичним розладом, психозом), деменцією та іншими когнітивними розладами, тривожними розладами (наприклад, генералізованим тривожним розладом), розладами настрою (наприклад, депресивними розладами, великим депресивним розладом, біполярним розладом, включаючи біполярний I та II, біполярну манію, біполярну депресію), розладами сну, розладами, які зазвичай вперше



діагностують у ранньому дитячому віці, дитячому або підлітковому віці (наприклад, розлад дефіциту уваги та порушення соціальної поведінки), болем (наприклад, невропатичним болем) та нейродегенеративними розладами (наприклад, хворобою Паркінсона або хворобою Альцгеймера), що включає застосування пацієнтом, який має в цьому потребу, терапевтично еєктивної кількості сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено вище.

Такі симптоми та захворювання включають, але не обмежуються ними, неспокій, збудженість, ворожість, паніку, порушення харчування, афективний симптом, симптом настрою, негативний та позитивний психотичний симптом, що зазвичай пов'язують з психозом та нейродегенеративним порушенням.

Для терапевтичного застосування, вказаного вище, дози, звичайно, будуть відрізнятися в залежності від сполуки, що застосовується, способу введення, бажаного лікування та самого порушення. Наприклад, денна доза сполуки винаходу при застосування шляхом інгаляцій може варіюватися від 0,05 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг). Однак, якщо сполуку застосовують перорально, денна доза сполуки винаходу може варіюватися від 0,01 мікрограм на кілограм маси тіла (мкг/кг) до 100 міліграм на кілограм маси тіла (мг/кг).

Сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі можна застосовувати окремо, але зазвичай їх будуть застосовувати у вигляді фармацевтичної композиції, у якій сполука/сіль (активний інгредієнт) формули (I) зв'язується з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розчинником або носієм.

Таким чином, даний винахід додатково забезпечує фармацевтичну композицію, яка містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено вище, у поєднання з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розчинником або носієм.

Даний винахід додатково забезпечує процес приготування фармацевтичної композиції винаходу, що включає змішування сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено вище з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розчинником або носієм.

Традиційні процедури відбору та приготування відповідних фармацевтичних композицій описані у, наприклад, "Pharmaceutics - The Science of Dosage Form Design", M. E. Aulton, Churchill Livingstone, 1988.

Фармацевтично прийнятні ад'юванти, розчинники або носії, які можна застосовувати у фармацевтичних композиціях даного винаходу, є такими, що традиційно застосовуються у галузі фармацевтичних композицій та включають, але не обмежуються ними, цукри, цукрові спирти, крохмалі, іонообмінники, оксид алюмінію, алюмінію стеарат, лецитин, білки сироватки крові, такі як альбумін сироватки крові людини, буферні речовини, такі як фосфати, гліцерин, сорбінова кислота, калію сорбат, суміші неповних гліцеридів насичених рослинних жирних кислот, воду, солі або електроліти, такі як протаміну сульфат, динатрію гідроген фосфат, калію гідроген фосфат, натрію хлорид, солі цинку, колоїдний діоксин кремнію, магнію трисилікат, полівінілпіролідон, речовини на основі целюлози, поліетиленгліколь, натрію карбоксиметилцелюлоза, поліакрилати, воски, поліетилен- поліоксипропілен-блок полімери, поліетиленгліколь та ланолін.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна застосовувати перорально, парентерально, за допомогою спрію для інгаляції, ректально, назально, трансбукально, інтравагінально або через імплантований резервуар. Пероральний спосіб застосування є переважним. Фармацевтичні композиції даного винаходу можуть містити будь-які традиційні нетоксичні фармацевтично прийнятні ад'юванти, розчинники або носії. Термін «парентерально» в даному контексті включає підшкірну, інтрадермальну, внутрішньовенну, внутрішньом'язову, інтраартикулярну, інтрасиновіальну, інтрастернальну, інтратекальну, інтраочагову та інтракраніальну техніку ін'єкції або інфузії.

Фармацевтичні композиції можуть бути у формі стерильного препарату для ін'єкцій, наприклад, стерильної водної або маслянистої суспензії для ін'єкцій. Суспензію можна одержати відповідно до технік, відомих у даній галузі, із застосуванням відповідних дисперсійних або зволожувальних агентів (таких як, наприклад, Твін 80) та суспендуючи агентів. Стерильний препарат для ін'єкцій також може бути стерильним розчином для ін'єкцій або суспензією у нетоксичному парентерально прийнятному розріджувачі або розчиннику, наприклад, розчином у 1,3-бутандіолі. Прийнятними розріджувачами або розчинниками, що можна застосовувати, є манітол, вода, розчин Рінгера та ізотонічний розчин натрію хлориду. Окрім того, старильні, нелетючі олії традиційно застосовують як розчинник або суспендуючи середовище. З цією метою можна застосовувати будь-яку легку нелетючу оліб, включаючи синтетичні моно- або дигліцериди. Жирні кислоти, такі як олеїнова кислота та її гліцеридні

похідні, є корисними у приготуванні ін'єкційних препаратів, як і природні фармацевтично прийнятні олії, такі як оливкова олія або касторова олія, особливо у їх поліоксиетилізованих версіях. Ці олійні розчини або суспензії також можуть містити спиртовий розчинник з довгим ланцюгом або дисперсант, такі як описані у Фармакопеї Швейцарії, або подібний спирт.

5 Фармацевтичні композиції даного винаходу можна застосовувати перорально у будь-якій перорально прийнятній формі дозування, включаючи, але не обмежуючись ними, капсули, таблетки, порошки, гранули та водні суспензії та розчини. Ці форми дозування готують відповідно до технік, які є добре відомими у галузі фармацевтичних композицій. У випадку таблеток для перорального застосування, носії, що традиційно використовують, включають  
10 лактозу та кукурудзяний крохмаль. Лубриканти, такі як магнію стеарат, також зазвичай додають. Для перорального застосування у формі капсул, корисні розріджувачі включають лактозу та висушений кукурудзяний крохмаль. Коли водні суспензії застосовують перорально, активний інгредієнт поєднують з емульгаторами та суспендуючи ми агентами. За бажанням можна додавати певні підсолоджувачі та/або смакові добавки, та/або барвники.

15 Фармацевтичні композиції даного винаходу можна також застосовувати у формі ректальних супозиторій. Ці композиції можна приготувати змішуванням активного інгредієнту з відповідною неподразнюючою допоміжною речовиною, яка є твердою при кімнатній температурі і рідиною при температурі у прямій кишці, та, таким чином, буде плавитися у прямій кишці для вивільнення активного інгредієнту. Такі матеріали включають, але не обмежуються ними, масло  
20 какао, бджолиний віск та поліетиленгліколі.

Фармацевтичні композиції даного винаходу можна застосовувати у вигляді назального аерозолю або інгаляції. Такі композиції готують відповідно до технік, які є добре відомими у галузі фармацевтичних композицій, та можна готувати у вигляді розчинів у фізіологічному розчині при застосуванні бензилового спирту або інших відповідних консервантів, промоторів абсорбції для збільшення біодоступності, фторкарбонів та/або інших солюбілізуючих або  
25 диспергуючих агентів, які є добре відомими у даній галузі.

В залежності від шляху введення, фармацевтична композиція буде переважно містити від 0,05 до 99 %м (відсотків по масі), більш переважно від 0,05 до 80 %м, ще більш переважно від 0,10 до 70 %м та ще більш переважно від 0,10 до 50 %м активного інгредієнту, причому всі  
30 показники відсотків по масі базуються на загальній композиції.

Сполуки даного винаходу (тобто сполуки формули (I) та їх фармацевтично прийнятні солі) можна також застосовувати у поєднанні з іншими сполуками, що застосовують у лікування захворювань, зазначених вище, та/або із серином.

Винахід, таким чином, також стосується комбінаційних видів терапії, у яких сполука даного  
35 винаходу або фармацевтична композиція, або композиція, що містить сполуку даного винаходу, застосовується з іншим терапевтичним агентом або агентами та/або з серином для лікування одного або більше захворювань, зазначених вище. Такі терапевтичні агенти можуть бути вибрані з наступних:

(i) антидепресанти, такі як, наприклад, амітриптилін, амоксапін, бупропіон, циталопрам, кломіпрамін, дезіпрамін, доксе́пін, дулоксетін, елзасонан, есциталопрам, флувоксамін, флуоксетин, гепірон, іміпрамін, іпсапірон, мапротілін, нортриптилін, нефазодон, пароксетін, фенелзін, протриптилін, ребоксетін, робаізотан, сертралін, сібутрамін, тіонізоксетін, транілципромін, тразодон, триміпрамін, венлафаксин та їх еквіваленти та фармацевтично активний(i) ізомер(и) та/або метаболіт(и);  
40

(ii) атипіві антипсихотичні засоби, включаючи, наприклад, кветіапін та його фармацевтично активний(i) ізомер(и) та/або метаболіт(и);  
45

(iii) антипсихотичні засоби, включаючи, наприклад, амисульприд, аріпіпразол, азенапін, бензизоксиділ, біфепрунокс, карбамазепін, клозапін, хлорпромазин, дебенапін, дівалпрекс, дулоксетин, есзопіклон, галоперідол, ілоперідол, ламотриджин, локсапін, мезорідазин, оланзапін, паліперідон, перлапін, перфеназин, фенотіазин, фенілбутліпіперідин, пімозід, прохлорперазин, рісперідон, сертіндол, сулпірид, супроклон, суріклон, тіорідазин, трифлуоперазин, триметозин, вальпроат, вальпроєва кислота, зопіклон, зотепін, ципразідон та їх еквіваленти та фармацевтично активний(i) ізомер(и) та/або метаболіт(и);  
50

(iv) анксиолітичні засоби, включаючи, наприклад, алнеспірон, азапірони, бензодіазепіни, барбітурати та їх еквіваленти та фармацевтично активний(i) ізомер(и) та/або метаболіт(и). Приклади анксиолітиків включають адінозолам, алпразолам, балезепам, бентазепам, бромазепам, бротізолам, буспірон, клоназепам, клоразепат, хлордіазепоксид, ципразепам, діазепам, діфенгідрамін, естазолам, фенобам, флунітразепам, флуразепам, фозазепам, лоразепам, лорметазепам, мепробамат, мідазолам, нітразепам, оксазепам, празепам, квазепам, реклазепам, траказолат, трепіпам, темазепам, триазолам, улдазепам та золазепам;  
60

та їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(v) антиконвульсанти, включаючи, наприклад, карбазепін, вальпроат, ламотриджин та габапентин, та їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(vi) препарати проти хвороби Альцгеймера, включаючи, наприклад, донепезил, мемантин, та крин та їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(vii) препарати проти хвороби Паркінсона, включаючи, наприклад, депреніл, L-допа, реквіп, мірапекс, інгібітори МАО-Б, такі як селегін та разагілін, інгібітори КОМТ, такі як тасмар, А-2 інгібітори, інгібітори зворотного захвату допаміну, агоністи NMDA, агоністик нікотину та агоністик допаміну, а також інгібітори нейрональної синтази оксиду нітрогену та їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(viii) препарати проти мігрені, включаючи, наприклад, алмотриптан, амантадин, бромокріптин, буталбітал, каберголін, діхлоралфеназон, елетриптан, фроватриптан, лізурид, наратриптан, перголід, праміпексол, різатриптан, ропінірол, суматриптан, золмітриптан та зомітриптан, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(ix) препарати проти інсульту, включаючи, наприклад, абциксимаб, актіваз, NXY-059, цитиколін, кробенетін, десмотеплаза, репінотан, траксопроділ та їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(x) препарати проти нетримання сечі, включаючи, наприклад, дарафенацин, фалвоксат, оксibuтинін, пропіверін, робалзотан, соліфенацин та толтерадин, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(xi) препарати проти невропатичного болю, включаючи, наприклад, габапентин, лідодерм та прегаблін, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(xii) препарати проти ноцицептивного болю, такі як, наприклад, цефекоксиб, еторікоксиб, луміракоксиб, рофекоксиб, валдекоксиб, діклофенак, локсопрофен, напроксен та парацетамол, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(xiii) препарати проти безсоння, включаючи, наприклад, алобарбітал, алонімід, амобарбітал, бензоктамін, бутабарбітал, капурід, хлорал, клоперідон, клоретат, декскламол, етхлорвінол, етомідат, глутетімід, халазепам, гідроксизин, меклоквалон, мелатонін, мефобарбітал, метаквалон, мідафлур, нізобамат, пентобарбітал, фенобарбітал, пропофол, ролетамід, триклофос, секобарбітал, залеплон та золпідем, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(xiv) стабілізатори настрою, включаючи, наприклад, карбамазепін, дівалпроекс, габапентин, ламотриджин, літій, оланзапін, кветіапін, валпроат, вальпроєва кислота та верапаміл, а також їх еквіваленти та фармацевтично активний(і) ізомер(и) та/або метаболіт(и);

(xv) ліганди 5HT<sub>1B</sub> такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO 99/05134 та WO 02/08212;

(xvi) агоністи mGluR<sub>2</sub>;

(xvii) альфа 7 нікотинові агоністи такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO 96/006098, WO 97/030998, WO 99/003859, WO 00/042044, WO 01/029034, WO 01/60821, WO 01/36417, WO 02/096912, WO 03/087102, WO 03/087103, WO 03/087104, WO 2004/016617, WO 2004/016616 та WO 2004/019947;

(xviii) інгібітори хемокинового рецептора CCR<sub>1</sub>; та

(xix) дельта опіодні агоністи такі як, наприклад, сполуки, розкриті у WO 97/23466 та WO 02/094794.

У зазначених комбінаціях продуктів застосовують сполуки даного винаходу в межах діапазону доз, описаному у даній заявці, та інший фармацевтично активний агент в межах ухваленного діапазону доз та/або у доуванні, такому як описано у публікації посилання.

Інший аспект даного винаходу забезпечує комбінацію (наприклад, для лікування шизофренії, когнітивних порушень або болю) сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено вище, та одного або більше агентів, вибраних з карбамазепіну, оланзапін, кветіапін, верапамілу, ламотриджину, окскарбамазепіну, рисперідону, аріпіпразолу, зіпрасідону та літію.

Винахід також забезпечує фармацевтичний продукт, що включає, у комбінації, препарат першого активного інгредієнту, який являє собою сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено вище, та препарат другого активного інгредієнту, який являє собою карбамазепін, оланзапін, кветіапін, верапаміл, ламотриджин, окскарбамазепін, рисперідон, аріпіпразол, зіпрасідон або літій, для одночасного, полідовного або окремого застосування у терапії.

У іншому аспекті винахід забезпечує набір, який включає препарат першого активного інгредієнту, який являє собою сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено вище, та препарат другого активного інгредієнту, який являє собою карбамазепін,

оланзепін, кветіапін, верапаміл, ламотриджин, окскарбамазепін, рисперідон, аріпіпразол, зіпрасідон або літій, а також інструкції для одночасного, полідовного або окремого застосування препаратів у пацієнта, який цього потребує.

Даний винахід буде додатково пояснено шляхом посилання на наступні ілюстративні приклади.

Методи, які застосовують для синтезу сполук даного винаходу проілюстровані за допомогою загальних схем, наведених нижче, та препаративних прикладів, що йдуть за ними. Вихідні матеріали та реактиви, що застосовують при приготуванні зазначених сполук є доступними через комерційних постачальників. Ці загальні схеми мають винятково ілюстративний характер щодо методів, із застосуванням яких сполуки даного винаходу можна синтезувати, та різні модифікації зазначених схем можуть бути розроблені та будуть запропоновані спеціалісту у даній галузі з посиланням на дане розкриття.

Спектри ядерного магнітного резонансу (ЯМР) реєструють на 400М Гц; хімічні зсуви ( $\delta$ ) представлені у частинах на мільон. Спектри реєстрували при застосуванні інструменту Bruker 400 Avance Bruker 400 з 5мм датчиком BBFO або датчиком DUL. Інструментальний контроль проводили за допомогою програмного забезпечення Bruker TopSpin 2.1, якщо інакше не зазначено.

Чистоту оцінювали із застосуванням НПРХ з УФ (фотодіодна матриця) детектором у широкому діапазоні довжини хвилі, зазвичай 220-450нм, із застосуванням системи Waters Acquity для НПРХ, обладнаної колонками ВЕН або HSS C18 Acquity для НПРХ (2,1мм у діаметрі x 50мм у довжину), температура 50 або 60°C. Рухомі фази типово складалися з суміші ацетонітрилу або метанолу з водою, що містила 0,05% мурашиної кислоти або 0,025% амонію.

Мас-спектри реєстрували за допомогою одноквадрупольного мас-спектрометра Waters SQD із застосуванням іонізації атмосферного тиску, якщо інакше не зазначено.

Сполуки очищували із застосуванням хроматографії з нормальними фазами на кварці або оксиді алюмінію або за допомогою зворотно-фазових методів хроматографії з картриджем Biotage або Isolute KPNH, картриджем SCX та картриджами твердофазної екстракції SCX-2.

Препаративну високоефективну рідинну хроматографію (ВЕРХ) проводили із застосуванням системи Agilent Technologies 1100 Series, типово використовували колонки C18 Waters 19мм у діаметрі x 100мм у довжину, такі як XBridge або SunFire 5мм матеріали при 20 мл/хвил. Рухомі фази типово складалися з суміші ацетонітрилу або метанолу з водою, що містила 0,1% мурашиної кислоти або 0,1% амонію, якщо інакше не зазначено.

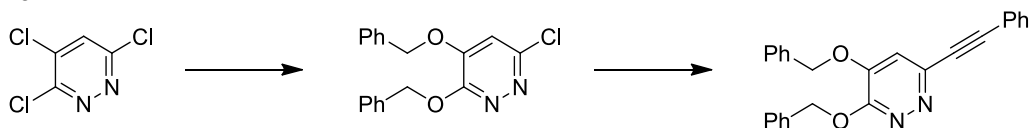
У описах, наведених нижче, термін «кімнатна температура» позначає температуру від 20°C до 25°C.

Скорочення, які застосовано у специфічних прикладах, мають наступні значення:

DMCO	Диметилсульфоксид
DMCO-d <sub>6</sub>	Дейтерований диметилсульфоксид
MeOH-d	Дейтерований метанол
MeOH	Метанол
МС	мас-спектр
ЯМР	Ядерний магнітний резонанс
Pd <sub>2</sub> (DBA) <sub>3</sub>	Трис(добензиліденацетон)дипаладій(0)
MgSO <sub>4</sub>	Магнію сульфат
КСАНТФОС	4,5-Біс(дифенілфосфіно)-9,9-диметилксантен
ДБУ	2,3,4,6,7,8,9,10-Октагідропіримідо[1,2-а]азепін
CHCl <sub>3</sub>	Трихлорометан
CDCl <sub>3</sub>	Дейтерований трихлорометан
CD <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub>	Дейтерований дихлорометан
МТБЕ	Метил трет-бутиловий ефір
ТГФ	Тетрагідрофуран
CO <sub>2</sub>	Діоксид карбону

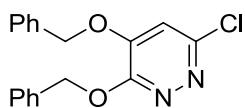
1. Проміжні продукти

Схема 1:



3,4,6-trichloropyridazine  
CAS number 6082-66-2

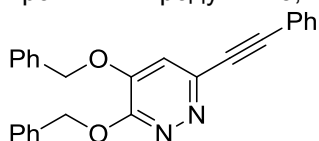
Проміжний продукт 1: 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазин



Фенілметанол (6,72 г, 62,2 ммоль) покрпельно додають до суспензії натрію гідриду (60 % суспензія у мінеральній олії; 2,486 г, 62,2 ммоль) у тетрагідрофурані (загальний об'єм: 100 мл) при кімнатній температурі. Одержану суміш перемішують протягом 1 години та потім охолоджують до температури 0°C перед додаванням 3,4,6-трихлоропіридазину (5,7 г, 31,1 ммоль) кількома порціями протягом 10 хвилин. Ракції потім дають нагрітисся до кімнатної температури та перемішують протягом 16 годин перед тим, як виливають у воду та екстрагують за допомогою етилацетату (двічі). Органічний шар промивають розсолем, сушать (магнію сульфат) та випарюють. Залишок очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 5-20 % етилацетату у бензині, що містить 5 % тетрагідрофурану) для одержання 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазину (4,0 г, 12,24 ммоль, 39,4 % вихід) як основного продукту.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  ppm 7,31-7,52 (m, 11 H) 5,51 (s, 2 H) та 5,31 (s, 2 H).

Проміжний продукт 2: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазин

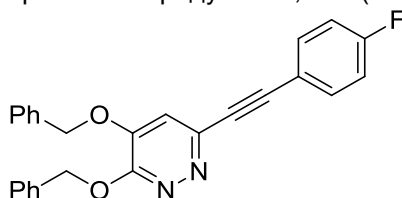


Мікрохвильову віалу ємністю 20 мл наповнюють 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1; 440 мг, 1,35 ммоль), ДБУ (1230 мг, 8,08 ммоль) та етинілбензолом (413 мг, 4,04 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) для одержання розчину оранжевого кольору. Суміш продувають нітрогеном та додають дихлоробіс(трифенілфосфін)паладій(II) (47,3 мг, 0,067 ммоль) та йодид міді(I) (25,6 мг, 0,135 ммоль), після чого всю суміш піддіють дії мікрохвильового випромінювання протягом 1 години при температурі 80°C. Після охолодження одержану суміш розводять етилацетатом та промивають розсолем, а органічний шар очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-30 % етилацетат-бензину) для одержання 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазину (320 мг, 0,815 ммоль, 61 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,34 - 7,58 (m, 15 H), 7,06 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H) та 5,34 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 393.

Проміжний продукт 3: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)етиніл]піридазин

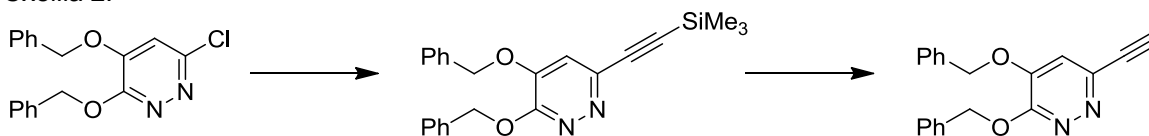


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-4-фторбензолом на виході 72 %.

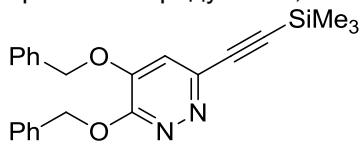
$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  7,67-7,76 (m, 2 H), 7,57 (s, 1 H), 7,29-7,53 (m, 12 H), 5,58 (s, 2 H) та 5,31 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 410.

Схема 2:



Проміжний продукт 4: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(триметилсиліл)етиніл]піридазин

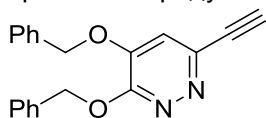


Мікрохвильову віалу ємністю 20 мл наповнюють 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1, 3,06 ммоль) та етинілтриметилсаліном (902 мг, 9,18 ммоль) у тетрагідрофурані (5 мл) для одержання розчину оранжевого кольору. Реакційну суміш продувають нітрогеном та додають ДБУ (2,77 мл, 18,36 ммоль),

дихлоробіс(трифенілфосфін)паладій(II) (107 мг, 0,153 ммоль) та йодид міді(I) (58,3 мг, 0,306 ммоль), після чого всю суміш піддіють дії мікрохвильового випромінення протягом 1 години при температурі 80°C. Після охолодження одержану суміш розводять етилацетатом та промивають розсолем. Органічний шар очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-30 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,08-7,28 (m, 11 H), 5,32 (s, 2 H), 5,06 (s, 2 H) та 0,08 (s, 9 H)  
MS ES<sup>+</sup>: 389.

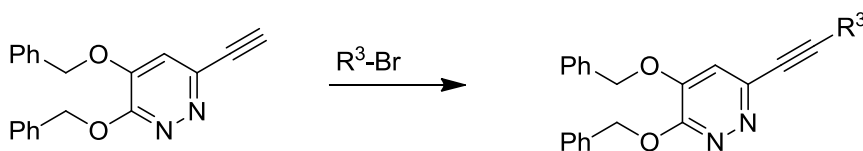
Проміжний продукт 5: 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазин



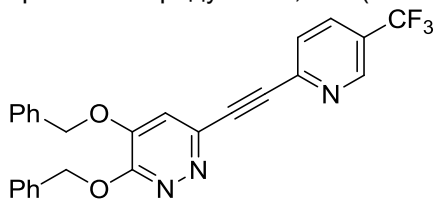
Калію карбонат (295 мг, 2,136 ммоль), 3,4-біс(Бензилокси)-6-((триметилсиліл)етиніл)піридазин (Проміжний продукт 4; 830 мг, 2,14 ммоль) та метанол (10 мл) додають до тетрагідрофурану (5 мл) для одержання суспензії оранжевого кольору. Суміш перемішують протягом 1 години та після цього ділять між розсолем та етилацетатом. Органічний шар промивають розсолем та випарюють, після чого залишок очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 10-50 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазину (530 мг, 1,68 ммоль, 78 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,31-7,53 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H), 5,30 (s, 2 H) та 4,53 (s, 1 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 317.

Схема 3:



Проміжний продукт 6: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазин

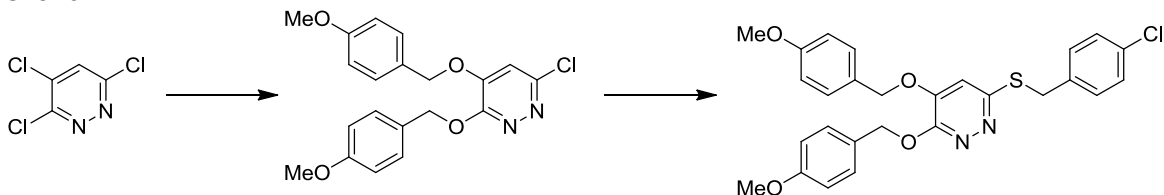


3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазин (Проміжний продукт 5; 530 мг, 1,68 ммоль) та 2-бromo-5-(трифторметил)піридин (379 мг, 1,68 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (5 мл) для одержання розчину оранжевого кольору. Реакційну суміш продувають нітрогеном та додають триетиламін (1,40 мл, 10,05 ммоль), дихлоробіс(трифенілфосфін)паладій(II) (58,8 мг, 0,08 ммоль) та йодид міді(I) (31,9 мг, 0,17 ммоль), після чого всю суміш піддіють дії мікрохвильового випромінення протягом 1 години при температурі 80°C. Після охолодження одержану суміш розводять етилацетатом та промивають розсолем. Органічний шар концентрують in vacuo, після чого неочищений залишок очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-50 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (460 мг, 0,10 ммоль, 60 % вихід).

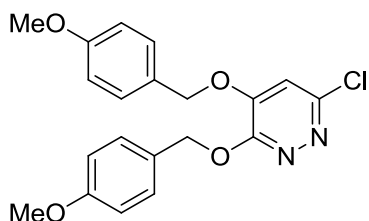
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 9,08 (s, 1 H), 8,34-8,38 (m, 1 H), 7,96-8,01 (m, 1 H), 7,70 (s, 1 H), 7,33-7,53 (m, 10 H), 5,61 (s, 2 H) та 5,33 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 462.

Схема 4:



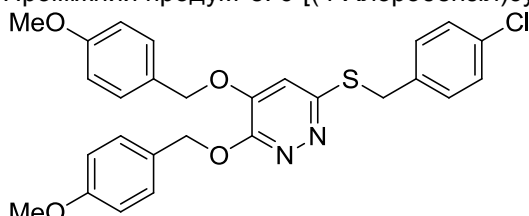
Проміжний продукт 7: 6-Хлоро-3,4-біс[(4-метоксибензил) оксі]піридазин



До розчину (4-метоксифеніл)метанолу (1,88 г, 13,63 ммоль) у тетрагідрофурані (7,89 мл) додають розчин калію трет-бутоксиду у тетрагідрофурані (13,63 мл, 13,63 ммоль). Після перемішування при кімнатній температурі протягом 1,5 годин суміш охолоджують до температури 0°C та додають трихлоропіридазин (1,0 г, 5,45 ммоль) порціями протягом приблизно 5-10 хвилин. Одержану в результаті суміш залишають, перемішуючи та нагріваючи до кімнатної температури, на 16 годин, а потім виливають у воду, екстрагують у етилацетаті, та об'єднані органічні речовини висушують (магнію сульфат). Після цього розчин випарюють in vacuo та очищують за допомогою кварцової хроматографії (елюювання із застосуванням 0-40 % етилацетату у бензині) для одержання 6-хлоро-3,4-біс[(4-метоксибензил)оксі]піридазину (550 мг, 1,420 ммоль, 26 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOH-d):  $\delta$  7,51 (s, 1 H), 7,38-7,45 (m, 4 H), 6,91-6,99 (m, 4 H), 5,39 (s, 2 H), 5,19 (s, 2 H) та 3,76 (s, 6 H).

Проміжний продукт 8: 6-[(4-Хлоробензил)сульфаніл]-3,4-біс[(4-метоксибензил)оксі]піридазин

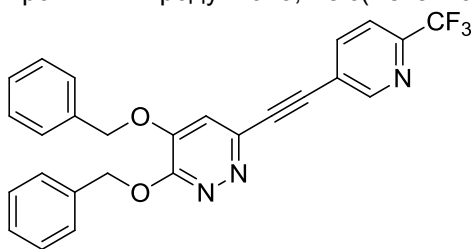


Суміш 6-хлоро-3,4-біс[(4-метоксибензил)оксі]піридазину (Проміжний продукт 7; 550 мг, 1,42 ммоль), (4-хлорофеніл)метантіолу (248 мг, 1,56 ммоль),  $\text{Pd}_2(\text{DBA})_3$  (52,1 мг, 0,057 ммоль), КСАНТФОС (65,8 мг, 0,114 ммоль) та лугу Хуніга (етил діізопропіламін; 404 мг, 3,13 ммоль) піддають дії мікрохвильового випромінення протягом 1 години при температурі 120°C. Одержану в результаті суміш виливають у воду та екстрагують у етилацетаті, після чого об'єднані органічні речовини промивають розсолем та висушують (магнію сульфат). Одержаний в результаті розчин випарюють in vacuo та очищують за допомогою кварцової хроматографії (елюювання із застосуванням 0-40 % дихлорметану у бензині) для одержання 6-[(4-хлоробензил)сульфаніл]-3,4-біс[(4-метоксибензил)оксі] піридазину (201 мг, 1,42 ммоль, 28 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц, MeOH-d):  $\delta$  7,25-7,48 (m, 8 H), 6,88-6,95 (m, 4 H), 5,42 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,41 (s, 2 H) та 3,83 (s, 6 H).

MS ES<sup>+</sup>: 509.

Проміжний продукт 9: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл]піридазин

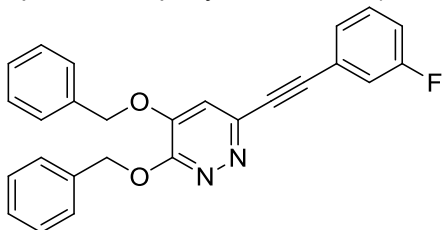


Мікрохвильову віалу наповнюють 5-йодо-2-(трифторметил)піридином (617 мг, 2,260 ммоль), йодидом міді(I) (39,1 мг, 0,205 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлоридом (72,1 мг, 0,103 ммоль), 1,8-діазабіциклоундец-7-ене (ДБУ; 1858 мкл, 12,33 ммоль) та тетрагідрофураном (6849 мкл). Реакційну суміш потім продувають та обкачують нітрогеном та потім додають 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазин (Проміжний продукт 5: 650 мг, 2,1 ммоль). Реакційну суміш нагрівають до температури 80°C, при цьому піддають дії мікрохвильового випромінення протягом 1 години. Після охолодження реакційну суміш розділяють між етилацетатом та водою, при чому утворюється тверда речовина, яку фільтрують та відкидають. Органічні речовини промивають водою та розсолем, висушують ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують для одержання олії коричневого кольору. Її очищують за допомогою кварцової хроматографії (елюювання із застосуванням 0-100 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-

біс(Бензилокси)-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл]піридазину у вигляді аморфної твердої речовини жовтого кольору (вихід = 10 %)

MS ES<sup>+</sup>: 462.

Проміжний продукт 10: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-фторфеніл)етиніл]піридазин



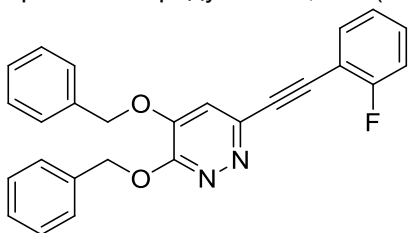
5

Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-3-фторбензолом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,32-7,64 (m, 15 H), 5,56 (s, 2 H) та 5,30 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 411.

Проміжний продукт 11: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(2-фторфеніл)етиніл]піридазин



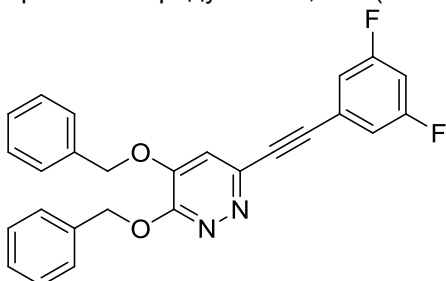
10

Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-2-фторбензолом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,63-7,76 (m, 1 H), 7,58 (s, 2 H), 7,30-7,50 (m, 12 H), 5,59 (s, 2 H) та 5,32 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 411.

Проміжний продукт 12: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3,5-дифторфеніл)етиніл]піридазин



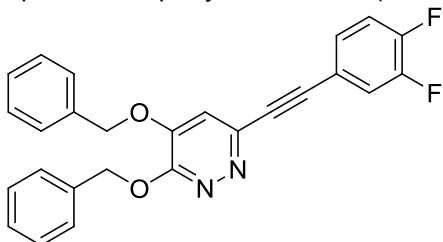
15

Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-3,5-дифторбензолом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,63 (s, 1 H), 7,32-7,52 (s, 13 H), 5,59 (s, 2 H) та 5,30 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 429.

Проміжний продукт 13: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(3,4-дифторфеніл)етиніл]піридазин



20

Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-3,4-дифторбензолом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 7,52-7,67 (s, 1 H), 7,36-7,59 (s, 13 H), 5,58 (s, 2 H) та 5,31 (s, 2 H)

25

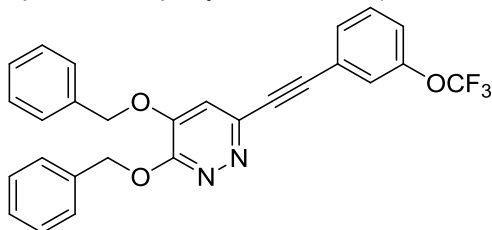
30



Н).

MS ES<sup>+</sup>: 429.

Проміжний продукт 14: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етиніл}піридазин



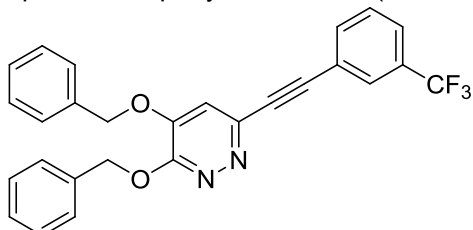
- 5 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлорпіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-3-трифторметоксибензолом (Готують, як описано у опублікованій міжнародній патентній заявці № WO 2005/94822, див. Препарат 28).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7,60-7,75 (m, 3 H), 7,31-7,57 (s, 12 H), 5,58 (s, 2 H) та 5,28 (s, 2 H).

10 Н).

MS ES<sup>+</sup>: 477.

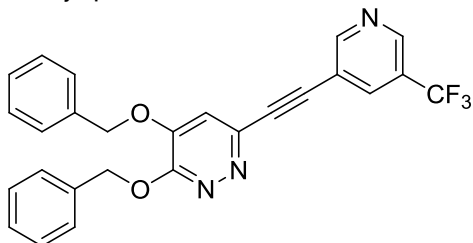
Проміжний продукт 15: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[3-(трифторметил)феніл]етиніл}піридазин



- 15 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 9), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-йодо-3-(трифторметил)бензолом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8,01 (s, br, 1 H), 7,96 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,87 (d, J=7,83 Hz, 1 H), 7,70-7,77 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H), 7,29-7,52 (m, 10 H), 5,59 (s, 2 H), 5,31 (s, 2 H).MS ES<sup>+</sup>: 461.

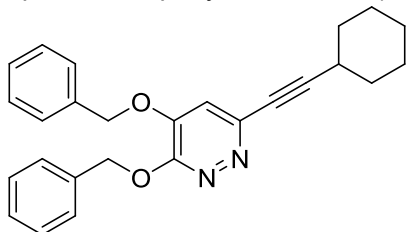
- 20 Проміжний продукт 16: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл}піридазин



- 25 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 9), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 3-бромо-5-трифторметилпіридином.

MS ES<sup>+</sup>: 462.

Проміжний продукт 17: 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклогексилетиніл)піридазин

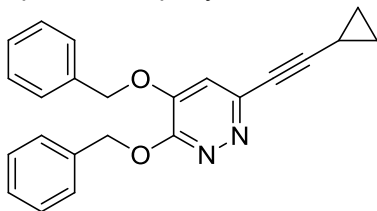


- 30 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлорпіридазином (Проміжний продукт 1) та етинілциклогексаном.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,54-7,56 (m, 2 H), 7,33-7,48 (m, 8 H), 6,92 (s, 1 H), 5,63 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H), 2,61-2,73 (m, 1 H), 1,90-2,00 (m, 2 H), 1,75-1,84 (m, 2 H), 1,52-1,67 (m, 4 H), 1,35-1,46 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 399.

Проміжний продукт 18: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(циклопропілетиніл)піридазин

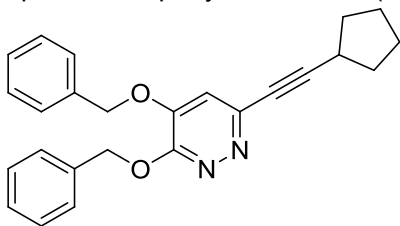


- 5 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та етинілциклопропаном.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,14-7,55 (m, 11 H), 5,53 (s, 2 H), 5,25 (s, 2 H), 1,57-1,67 (m, 1 H), 0,92-0,99 (m, 2 H), 0,77-0,84 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 357.

Проміжний продукт 19: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(циклопентилетиніл)піридазин

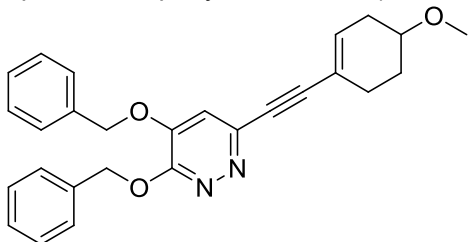


- 10 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та етинілциклопентаном.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,28-7,55 (m, 10 H), 6,82-6,90 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 2,79-2,94 (m, 1 H), 1,97-2,13 (m, 2 H), 1,49-1,86 (m, 6 H)

- 15 MS ES<sup>+</sup>: 385.

Проміжний продукт 20: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-метоксициклогекс-1-ен-1-іл)етиніл]піридазин

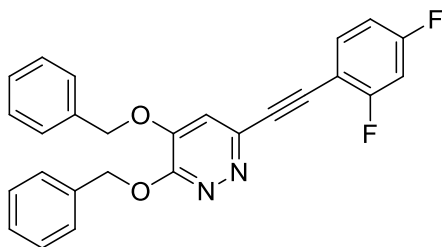


- 20 Мікрохвильову реакційну віалу наповнюють 4-метоксициклогекс-1-еніл трифторметансульфонатом (1069 мг, 4,11 ммоль), йодидом міді(I) (16,83 мг, 0,09 ммоль), тетракіс(трифенілфосфін)паладієм(0) (54,6 мг, 0,05 ммоль), триетиламіном (1432 мкл, 10,27 ммоль) та сухим N,N-диметилформамідом (6849 мкл). Реакційну суміш відкачують та продувають нітрогеном, додають розчин 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазину (Проміжний продукт 5; 650 мг, 2,06 ммоль) у сухому тетрагідрофурані (3 мл), після чого все перемішують у мікрохвильовій пічі при температурі 70°C протягом 1 години. Після охолодження одержану суміш розділяють між етилацетатом та водою, органічні екстракти промивають водою та розсоллом, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують для одержання олії коричневого кольору. Її очищують за допомогою хроматографії на кварці, вимиваючи 0-75 % етилацетатом у бензині для одержання 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-метоксициклогекс-1-ен-1-іл)етиніл]піридазину (Проміжний продукт 20) у вигляді олії коричневого кольору (860 мг, 85 %).

- 30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,28-7,57 (m, 10 H), 6,90 (s, 1 H), 6,22 (br s, 1 H), 5,60 (s, 2 H), 5,14 (s, 2 H), 3,45-3,55 (m, 1 H), 3,31-3,38 (m, 3 H), 2,10-2,56 (m, 4 H), 1,88-1,97 (m, 1 H), 1,64-1,78 (m, 1 H)

MS ES<sup>+</sup>: 427.

Проміжний продукт 21: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(2,4-дифторфеніл)етиніл]піридазин

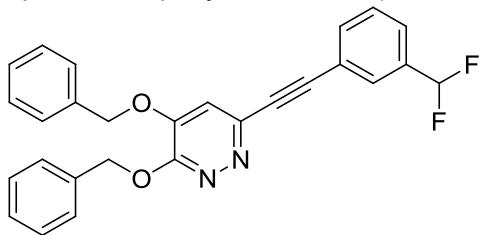


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-2,4-дифторбензолом.

5  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,49-7,67 (m, 3 H), 7,31-7,51 (m, 8 H), 6,85-7,07 (m, 3 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 429.

Проміжний продукт 22: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[3-(дифторметил)феніл]етиніл]піридазин

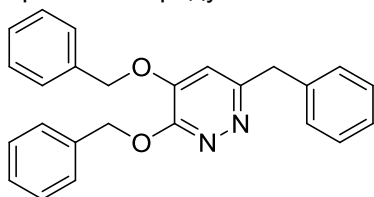


10 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 9), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 3-бромо-5-дифторметилпіридином.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,65-7,85 (m, 2 H), 7,21-7,65 (m, 12 H), 6,99 (s, 1 H), 6,40-6,90 (m, 1 H,  $\text{CHF}_2$ ), 5,70 (s, 2 H), 5,24 (s, 2 H).

15 MS  $\text{ES}^+$ : 443.

Проміжний продукт 23: 6-Бензил-3,4-біс(Бензилоксі)піридазин

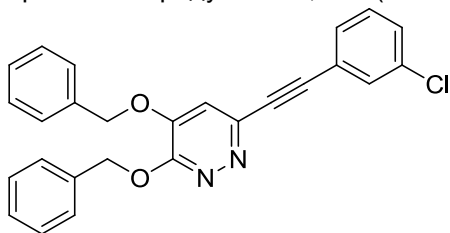


До розчину 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1: 0,22 г, 0,67 ммоль) у тетрагідрофурани (6 мл) та воді (0,6 мл) додають цезію карбонат (0,66 г, 2,01 ммоль) та [1,1'-біс(дифенілфосфіно)ферроцен]дихлоропаладій (II) (0,049 г, 0,067 ммоль). Реакційну суміш продувають та відкачують нітрогеном декілька разів, після чого додають 9-бензил-9-борабіцикло[3.3.1]нонан (9-BBN; 4,02 мл, 2,01 ммоль). Після цього реакційну судину укупорюють та нагрівають до температури 60°C протягом 1 години. Після охолодження одержану суміш розводять етилацетатом та промивають 5 разів сумішшю 1:1 води та насиченого водного розсолу. Органічну частину висушують ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та концентрують для одержання олії оранжевого кольору. Неочищену олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-80 % етилацетату у бензині) для одержання 6-бензил-3,4-біс(Бензилоксі)піридазину у вигляді безбарвної олії (вихід = 64 %).

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,56 (d,  $J = 7,33$  Hz, 2 H), 7,12-7,48 (m, 13 H), 6,55 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H), 4,17 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 383.

Проміжний продукт 24: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((3-хлорофеніл)етиніл)піридазин



До розчину 1-хлоро-3-йодобензолу (0,862 г, 3,62 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (11 мл)

додають йодид міді(I) (0,063 г, 0,33 ммоль), біс(трифенілфосфін)паладій(II) хлорид (0,115 г, 0,16 ммоль) та 1,8-діазабіциклоундец-7-ен та (ДБУ; 2,97 мл, 19,72 ммоль). Реакційну суміш продувають та відкачують нітрогеном декілька разів, після чого додають 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазин (Проміжний продукт 5; 1,04 г, 3,29 ммоль). Після цього реакційну судину

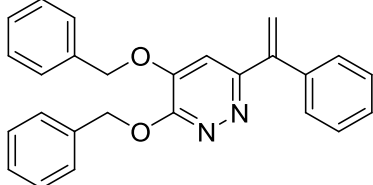
5 укупорюють та нагрівають до температури 80°C протягом 1 години. Після охолодження одержану суміш розділяють між етилацетатом та водою. Об'єднані органічні частини промивають водою (x 2) та розсолон, сушать (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують для одержання олії коричневого кольору. Неочищену олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-20 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-

10 біс(Бензилокси)-6-((3-хлорофеніл)етиніл)піридазину у вигляді твердої речовини жовтого кольору (вихід = 30 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,21-7,65 (m, 14 H), 6,97 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 427/429.

Проміжний продукт 25: 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазин



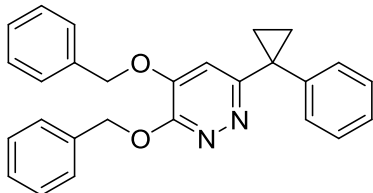
Суміш 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1: 3 г, 9,18 ммоль), диоксану (32,1 мл) та води (9,64 мл) дегазують та додають до неї моно(біс(ди-трет-бутил(4-(диметиламіно)феніл)фосфоніо)паладій(IV)) дихлорид (0,195 г, 0,275 ммоль), цезію карбонат (10,14 г, 31,1 ммоль) та 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-фенілетеніл)-1,3,2-диоксобо́ролан (3 г, 13,04 ммоль). Суміш нагрівають до температури 80°C протягом 6 годин та після охолодження розділяють між дихлорметаном та водою. Органічну частину висушують (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують для одержання олії оранжевого кольору. Неочищену олію очищують за допомогою кварцової хроматографії з елюванням за допомогою 0-60 % етилацетату у бензині для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазину у вигляді олії коричневого

15 кольору (вихід = 91 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,54-7,66 (m, 2 H), 7,24-7,44 (m, 13 H), 6,72 (s, 1H), 6,02 (s, 1H), 5,70 (s, 2H), 5,63 (s, 1H), 5,11 (s, 2H).

MS ES<sup>+</sup>: 395.

Проміжний продукт 26: 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілциклопропіл)піридазин



До суспензії натрію гідриду (0,487 г, 12,17 ммоль, 60% у мінеральній олії) у ДМСО (33,8 мл) при помішуванні під нітрогеном додають триметил сульфоксоніум йодид (2,68 г, 12,17 ммоль) 4 порціями протягом 20 хвилин. Додають розчин 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазину (Проміжний продукт 25; 3,2 г, 8,11 ммоль) у тетрагідрофурані (50,7 мл) через крапельну воронку протягом 90 хвилин, після чого реакційну суміш залишають стояти, перемішуючи, при кімнатній температурі протягом 18 годин. Одержану суміш концентрують, виливають у крижану воду та екстрагують з етилацетатом (x3). Органічну частину висушують (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та концентрують для одержання олії коричневого кольору. Неочищену олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-50 % етилацетату у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілциклопропіл)піридазину у вигляді олії жовтого кольору (вихід = 23 %).

30

35

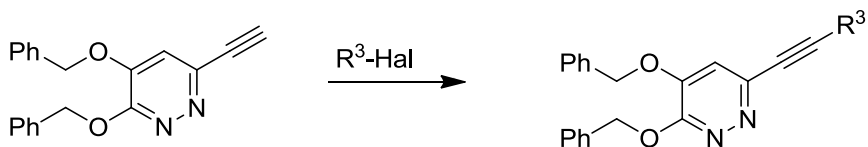
40

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CHCl<sub>3</sub>-d) δ 7,47-7,63 (m, 2 H), 7,22-7,46 (m, 11 H), 7,10-7,25 (m, 2 H), 6,40 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 4,97 (s, 2 H), 1,71-1,85 (m, 2 H), 1,25-1,38 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 409.

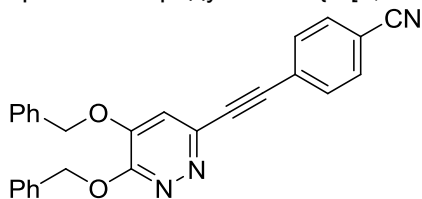
Схема 5a:

45



'Hal' позначає галоген

Проміжний продукт 27: 4-{2-[5,6-біс(Бензилокси) піридазин-3-іл]етиніл}бензонітрил

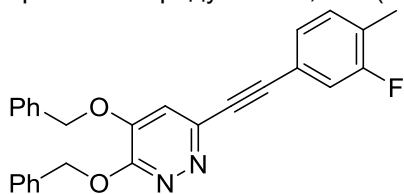


5 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 4-йодобензонітрилом на виході 73 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,67-7,81 (m, 4 H), 7,32-7,65 (m, 10 H), 7,08 (s, 1 H), 5,68 (s, 2 H) та 5,23 (s, 2 H).

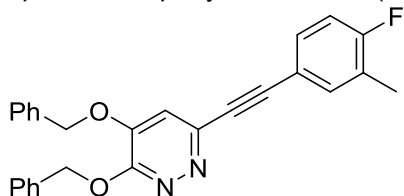
10 MS ES<sup>+</sup>: 418.

Проміжний продукт 28: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(3-фтор-4-метилфеніл)етиніл]піридазин



15 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 2-фтор-4-йодо-1-метилбензолом на виході 67 %.

Проміжний продукт 29: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)етиніл]піридазин

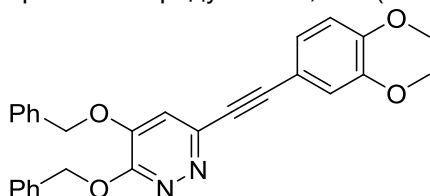


20 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-фтор-4-йодо-2-метилбензолом на виході 67 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,29-7,58 (m, 12 H), 6,99-7,08 (m, 2 H), 5,62 (s, 2 H), 5,17 (s, 2 H) та 2,29 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 425.

Проміжний продукт 30: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(3,4-диметоксифеніл)етиніл]піридазин

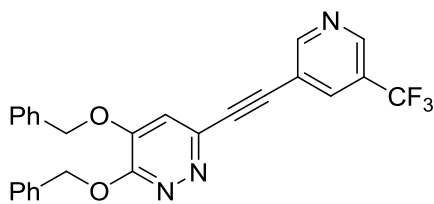


25 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 4-йодо-1,2-диметоксибензолом на виході 17 %.

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,52-7,61 (m, 2 H), 7,33-7,47 (m, 8 H), 7,18-7,26 (m, 1 H), 7,09-7,15 (m, 1 H), 6,97 (s, 1 H), 6,87 (m, 1 H), 5,69 (s, 2 H), 5,22 (s, 2 H) та 3,89-3,96 (m, 6 H).

MS ES<sup>+</sup>: 453.

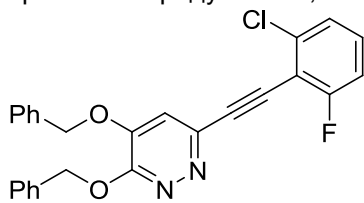
Проміжний продукт 31: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл]піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 3-бромо-5-(трифторметил)піридином на виході 31%.

5 MS ES<sup>+</sup>: 462.

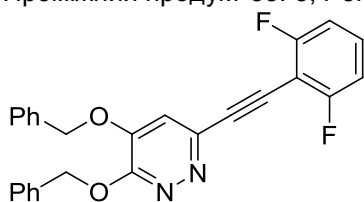
Проміжний продукт 32: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(2-хлоро-6-фторфеніл)етиніл]піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-хлоро-3-фтор-2-йодобензолом.

10 MS ES<sup>+</sup>: 445.

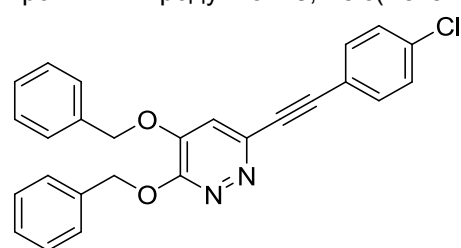
Проміжний продукт 33: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(2,6-ди фторфеніл)етиніл]піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 2-бромо-1,3-дифторбензолом.

15 MS ES<sup>+</sup>: 429.

Проміжний продукт 34: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(4-хлорофеніл)етиніл]піридазин

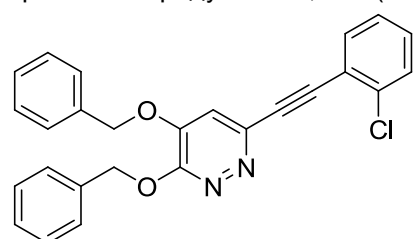


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-хлоро-4-йодобензолом на виході 70%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,22-7,75 (m, 15 H), 5,45-5,68 (m, 2 H) та 5,30 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 427.

25 Проміжний продукт 35: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(2-хлорофеніл)етиніл]піридазин

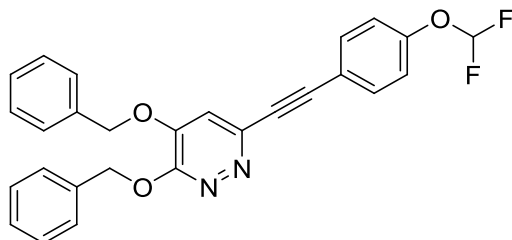


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл]піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-хлоро-2-йодобензолом на виході 59%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,72-7,81 (m, 1 H), 7,61-7,68 (m, 1 H), 7,29-7,58 (m, 13 H), 5,58 (s, 2 H) та 5,32 (s, 2H).

MS ES<sup>+</sup>: 427 та 429.

Проміжний продукт 36: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[4-(дифторметокси)феніл]етиніл}піридазин



5

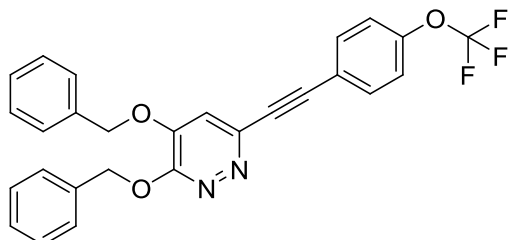
Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-(дифторметокси)-4-йodobензолом на виході 58 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,60-7,69 (m, 2 H), 7,49-7,55 (m, 2 H), 7,32-7,48 (m, 8 H), 7,12-7,20 (m, 2 H), 7,03 (s, 1 H), 6,39-6,81 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) та 5,14-5,22 (m, 2 H).

10

MS ES<sup>+</sup>: 459.

Проміжний продукт 37: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[4-(трифторметокси)феніл]етиніл}піридазин

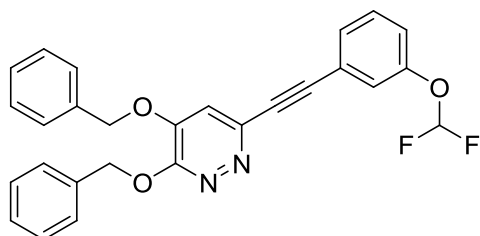


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-йодо-4-(трифторметокси)бензолом.

15

MS ES<sup>+</sup>: 477.

Проміжний продукт 38: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[3-(дифторметокси)феніл]етиніл}піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 6), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-(дифторметокси)-3-йodobензолом на виході 87%.

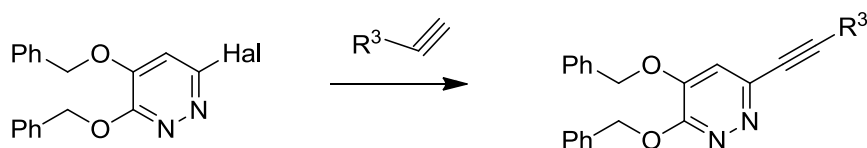
20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,29-7,56 (m, 13 H), 7,14-7,23 (m, 1 H), 6,39-6,79 (m, 1 H), 5,63 (s, 2 H) та 5,19 (s, 2H).

25

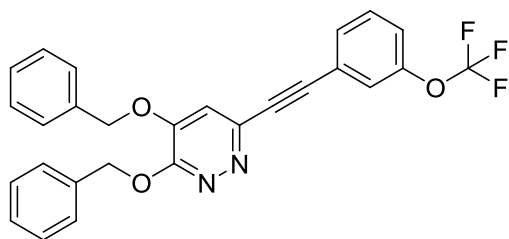
MS ES<sup>+</sup>: 459.

Схема 5б:



'Hal' позначає галоген

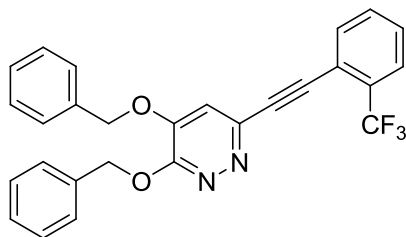
Проміжний продукт 39: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-(3-(трифторметокси)феніл)етиніл}піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-3-(трифторметокси)бензолом на виході 37 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,25-7,79 (m, 15 H), 5,59 (s, 2 H) та 5,25-5,34 (m, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 477.

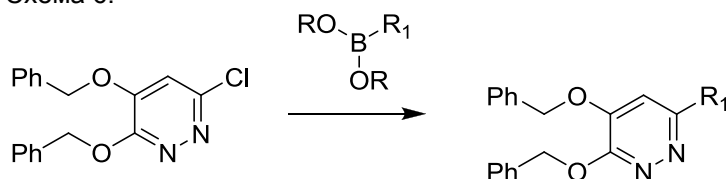
Проміжний продукт 40: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[2-(трифторметил)феніл]етиніл}піридазин



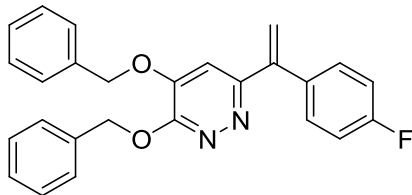
Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазину (Проміжний продукт 2), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-етиніл-2-(трифторметил)бензолом у кількісному виході.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,86-7,94 (m, 2 H), 7,76-7,83 (m, 1 H), 7,67-7,74 (m, 1 H), 7,28-7,54 (m, 11 H), 5,59 (s, 2 H) та 5,30-5,37 (m, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 461.

Схема 6:



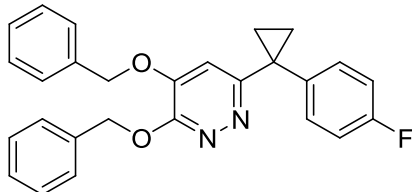
Проміжний продукт 41: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[1-(4-фторфеніл)етеніл]піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазину (Проміжний продукт 25), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 2-(1-(4-фторфеніл)етеніл)-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксбороланом на виході 92 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,54-7,64 (m, 2 H), 7,18-7,46 (m, 10 H), 6,94-7,07 (m, 2 H), 6,71 (s, 1 H), 5,95 (s, 1 H), 5,70 (s, 2 H), 5,59 (s, 1 H) та 5,14 (s, 2 H).  
MS ES<sup>+</sup>: 413.

Проміжний продукт 42: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]піридазин



Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілциклопропіл)піридазину (Проміжний продукт 26) з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазином (Проміжний продукт 41) на виході 16 %.

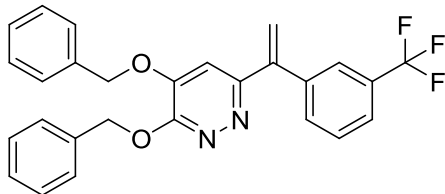
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CDCl<sub>3</sub>) δ 7,48-7,60 (m, 2 H), 7,14-7,45 (m, 10 H), 6,95-7,07 (m, 2 H), 6,33 (s, 1



H), 5,62 (s, 2 H), 5,01 (s, 2 H), 1,73-1,82 (m, 2 H) та 1,22-1,34 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 427.

Проміжний продукт 43: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{1-[3-(трифторметил)феніл]етеніл}піридазин



5 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(1-фенілетеніл)піридазину (Проміжний продукт 25), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-(3-(трифторметил)феніл)етеніл)-1,3,2-диоксбороланом на виході 45 %.

MS ES<sup>+</sup>: 463.

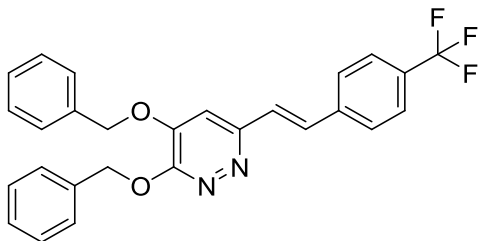
4,4,5,5-Тетраметил-2-(1-(3-(трифторметил)феніл)етеніл)-1,3,2-диоксборолан готують

10 наступним чином:

У колбу переносять (1,3-біс(2,6-діізопропілфеніл)-2,3-дигідро-1H-імідазол-2-іл) хлорид міді(II) (0,675 г, 1,38 ммоль), натрію трет-бутоксид (0,133 г, 1,38 ммоль) та ТГФ (100 мл) та перемішують під нітрогеном протягом 10 хвилин. До розчину додають біс(пінаколато)диборан (7,72 г, 30,4 ммоль) та перемішують суміш при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Суміш охолоджують до температури -78°C та додають розчин 1-етиніл-3-(трифторметил)бензолу (4,7 г, 27,6 ммоль) у ТГФ (20 мл) та MeOH (1,23 мл, 30,4 ммоль) за допомогою шприця. Після цього вміст флакону перемішують при температурі -40°C (баня ацетонітрил/CO<sub>2</sub>) протягом ночі. Реакція відбувається при кімнатній температурі вранці. Реакційну суміш охолоджують до температури -78°C та потім фільтрують через шар з кремнієм та діатомітовою землею (продається під торгівельною маркою «Celite») для одержання розчину коричневого кольору, який концентрують та залишок очищують за допомогою кварцової хроматографії з елюванням із застосуванням 0-5% Et<sub>2</sub>O/бензин для одержання 4,4,5,5-тетраметил-2-(1-(3-(трифторметил)феніл)етеніл)-1,3,2-диоксборолану (2,15 г, 26%)

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, Хлороформ-d) δ 7,74 (s, 1H), 7,63-7,70 (m, 1H), 7,48-7,53 (m, 1H), 7,40-7,47 (m, 1H), 6,09-6,20 (m, 2H), 1,34 (s, 12H)

25 Проміжний продукт 44: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазин

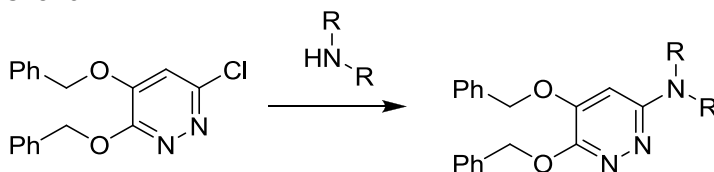


У мікрохвильову віалу переносять 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазин (Проміжний продукт 1) (5 г, 15,30 ммоль), (E)-4-(трифторметил)стирилборонову кислоту (4,96 г, 22,95 ммоль), калію карбонат (7,40 г, 53,6 ммоль) та тетракіс(трифеніл фосфін)паладій(0) (0,530 г, 0,459 ммоль). Реакційну суміш продувають та відкачують нітрогеном, після чого додають диоксан (3,40 мл) та всю суміш нагрівають під вакуумом. Після цього додають воду (1,7 мл) та реакційну суміш нагрівають до температури 120°C при мікрохвильовому випромінюванні протягом 1 години. Реакційну суміш розводять етилацетатом та промивають водою, а потім розсолем, та об'єднані органічні речовини сушать (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo для одержання бажаної сполуки у вигляді твердої речовини оранжевого кольору (5,6 г, 79%).

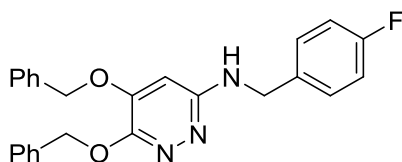
35 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,85-7,94 (m, 2 H), 7,65-7,82 (m, 4 H), 7,28-7,55 (m, 11 H), 5,57 (s, 2 H) та 5,33 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 463.

40 Схема 7:



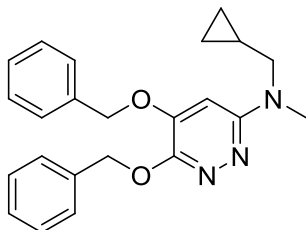
Проміжний продукт 45: 5,6-біс(Бензилоксі)-N-[(4-фторфеніл)метил]піридазин-3-амін



Додають 3,4-Біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазин (Проміжний продукт 1) (1 г, 3,1 ммоль), [1,1'-біс(ди-трет-бутилфосфіно)ферроцен]паладій(II) дихлорид (0,100 г, 0,15 ммоль) та натрію трет-бутоксид (0,59 г, 6,1 ммоль) до диоксану (10,2 мл). Одержану суміш продувають нітрогеном, після чого додають 4-фторбензиламін (78 мг, 6,1 ммоль). Суміш нагрівають при температурі 120°C протягом 1 години при мікрохвильовому випромінюванні. Після охолодження неочищену суміш гасять водою та екстрагують із застосуванням етилацетату, після чого органічні екстракти висушують (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують *in vacuo*. Залишок очищують за допомогою хроматографічної колонки на кварці з елюванням із застосуванням 0-100 % етилацетату / бензину для одержання титульної сполуки.

MS ES<sup>+</sup>: 416.

Проміжний продукт 46: 5,6-біс(Бензилокси)-N-(циклопропілметил)-N-метилпіридазин-3-амін

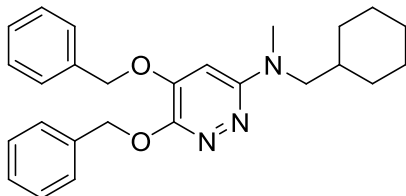


Готують, як описано для 5,6-біс(Бензилокси)-N-[(4-фторфеніл)метил]піридазин-3-аміну (Проміжний продукт 45), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-циклопропіл-N-метилметанаміном на виході 17%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,25-7,53 (m, 10 H), 6,29 (s, 1 H), 5,45 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,28-3,37 (m, 2 H), 3,07 (s, 3 H), 0,91-1,03 (m, 1 H), 0,41-0,53 (m, 2 H) та 0,14-0,27 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 376.

Проміжний продукт 47: 5,6-біс(Бензилокси)-N-(циклогексилметил)-N-метилпіридазин-3-амін

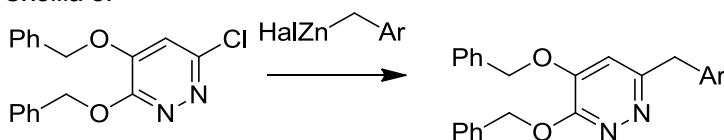


Готують, як описано для 5,6-біс(Бензилокси)-N-[(4-фторфеніл)метил]піридазин-3-аміну (Проміжний продукт 45), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 1-циклогексил-N-метилметанаміном на виході 26%.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,27-7,50 (m, 10 H), 6,17 (s, 1 H), 5,43 (s, 2 H), 5,15 (s, 2 H), 3,14-3,20 (m, 2 H), 3,01 (s, 3 H) та 1,07-1,76 (m, 11 H).

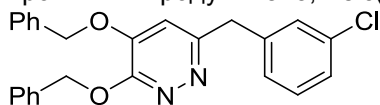
MS ES<sup>+</sup>: 418.

Схема 8:



'Hal' позначає галоген; Ar позначає ароматичний компонент

Проміжний продукт 48: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-хлорофеніл)метил]піридазин



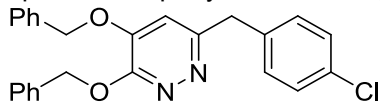
До перемішаного розчину 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1) (1 г, 3,1 ммоль) у сухому тетрагідрофурани (12,2 мл) додають тетракіс(трифенілфосфін)паладій(0) (0,18 г, 0,153 ммоль) та (3-хлоробензил) хлорид цинку(II) (9,2 мл 0,5 М розчину у тетрагідрофурани, 4,6 ммоль). Реакційну суміш перемішують при температурі 60°C протягом 17 годин та потім ділять між етилацетатом та водою. Органічні екстракти промивають водою та

розсоллом, а потім висушують, фільтрують та концентрують для одержання олії жовтого кольору. Олію очищують за допомогою 0-70% етилацетату у бензині для одержання титульної сполуки (310 мг, 23 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,47-7,55 (m, 2 H), 7,29-7,44 (m, 8 H), 7,19-7,28 (m, 3 H), 7,09-7,17 (m, 1 H), 6,57-6,63 (m, 1 H), 5,57 (s, 2 H), 5,04-5,12 (m, 2 H) та 4,09-4,15 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 417.

Проміжний продукт 49: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-хлорофеніл)метил]піридазин

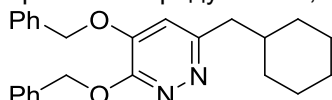


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(3-хлорофеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 48), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (4-хлоробензил)цинк(II) хлоридом на виході 95 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,47-7,55 (m, 2 H), 7,23-7,43 (m, 10 H), 7,12-7,19 (m, 2 H), 6,56 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,04-5,10 (m, 2 H) та 4,02-4,16 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 417.

Проміжний продукт 50: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-(циклогексилметил)піридазин

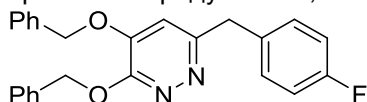


До розчину 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1) (1 г, 3,06 ммоль) та біс(три-трет-бутилфосфін)паладію (0,063 г, 0,122 ммоль) у N-метилпіролідіні (30,0 мл) під нітрогеном додають (циклогексилметил)бромід цинку(II) (0,5 М у тетрагідрофурані) (12,24 мл, 6,12 ммоль) та одержану суміш коричневого кольору перемішують при кімнатній температурі протягом ночі та потім нагрівають при температурі 100°C протягом 2 годин. Реакційній суміші потім дають охолонути, розводять етилацетатом та промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, промивають насиченим водним розчином амонію хлориду та розсоллом. Органічні речовини висушують ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та розчинник видаляють in vacuo для одержання олії коричневого кольору. Олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-30 % етилацетату у бензині) для одержання титульної сполуки (540 мг, 1,39 ммоль, 45 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,50-7,61 (m, 2 H), 7,30-7,45 (m, 8 H), 6,56 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H), 2,61-2,69 (m, 2 H), 1,53-1,76 (m, 7 H), 1,10-1,23 (m, 2 H) та 0,84-1,04 (m, 2H).

MS ES<sup>+</sup>: 389.

Проміжний продукт 51: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазин

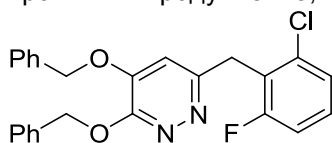


До розчину 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1) (1 г, 3,06 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,117 г, 0,245 ммоль) та паладію (II) ацетату (0,027 г, 0,122 ммоль) у тетрагідрофурані (6,12 мл) під нітрогеном додають (4-фторбензил) цинку(II) бромід (9,18 мл, 4,59 ммоль) та одержану суміш червоного/коричневого кольору нагрівають при температурі 65°C протягом 24 годин. Реакційну суміш охолоджують, розводять етилацетатом та промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, промивають насиченим водним розчином амонію хлориду та розсоллом. Органічні речовини висушують ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та розчинник видаляють in vacuo для одержання олії коричневого кольору. Олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елювання із застосуванням 0-100 % етилацетату у бензині) для одержання титульної сполуки (663 мг, 1,61 ммоль, 97 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,49-7,60 (m, 2 H), 7,23-7,44 (m, 8 H), 7,11-7,20 (m, 2 H), 6,92-7,02 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,08 (s, 2 H) та 4,07-4,20 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 401.

Проміжний продукт 52: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(2-хлоро-6-фторфеніл)метил]піридазин



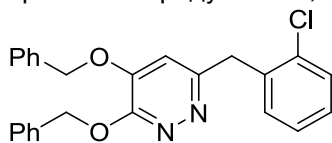
Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний

продукт 51), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (2-хлоро-6-фторбензил)цинк(II) хлоридом на виході 23 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45-7,58 (m, 2 H), 7,12-7,43 (m, 10 H), 6,96-7,08 (m, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 5,61 (s, 2 H), 5,12 (s, 2 H) та 4,34 (s, 2 H).

5 MS ES<sup>+</sup>: 435.

Проміжний продукт 53: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(2-хлорофеніл)метил]піридазин

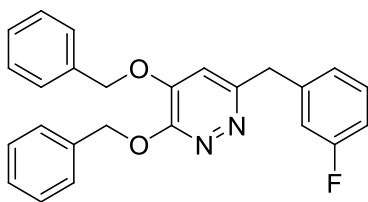


10 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (2-хлоробензил)цинк(II) хлорид на виході 38 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,48-7,62 (m, 2 H), 7,15-7,45 (m, 12 H), 6,62 (s, 1 H), 5,62 (s, 2 H), 5,11 (s, 2 H) та 4,29 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 417.

Проміжний продукт 54: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(3-фторфеніл)метил]піридазин



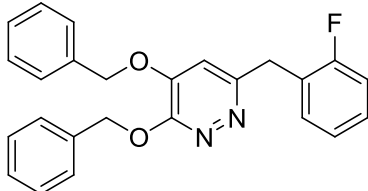
15

Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (3-фторбензил)цинк(II) хлорид на виході 32 %.

20  $^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  6,99-7,55 (m, 15 H), 5,43-5,58 (m, 2 H), 5,18-5,31 (m, 2 H) та 4,08-4,17 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 401.

Проміжний продукт 55: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(2-фторфеніл)метил]піридазин



25

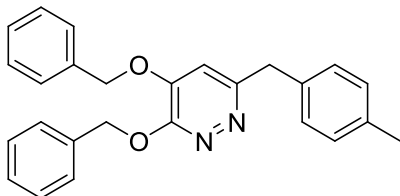
Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (2-фторбензил)цинк(II) хлоридом на виході 77 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,23-7,51 (m, 12 H), 7,09-7,23 (m, 3 H), 5,48 (s, 2 H), 5,14-5,29 (m, 2 H) та 4,13 (s, 2H).

MS ES<sup>+</sup>: 401.

30

Проміжний продукт 56: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-метилфеніл)метил]піридазин

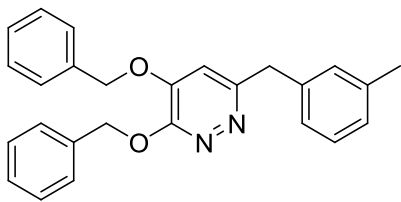


35 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (4-метилбензил)цинк(II) хлоридом на виході 45 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMCO-d}_6$ )  $\delta$  7,05-7,50 (m, 15 H), 5,48 (s, 2 H), 5,18 (s, 2 H), 3,99-4,07 (m, 2 H) та 2,23-2,28 (m, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 397.

Проміжний продукт 57: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(3-метилфеніл)метил]піридазин

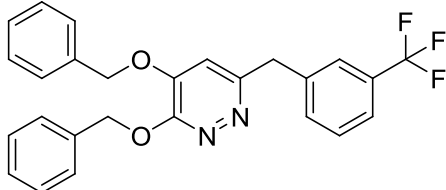


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (3-метилбензил)цинк(II) хлоридом на виході 66 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,00-7,50 (m, 15 H), 5,31-5,62 (m, 2 H), 5,11-5,25 (m, 2 H), 3,97-4,14 (m, 2 H) та 2,21-2,29 (m, 3H).

MS ES<sup>+</sup>: 397.

Проміжний продукт 58: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[[3-(трифторметил)феніл]метил]піридазин

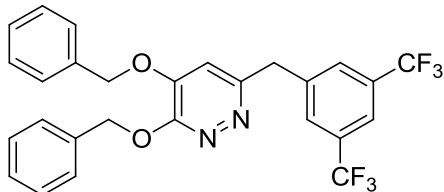


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазину (Проміжний продукт 51), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та (3-(трифторметил)бензил)цинк(II) хлоридом на виході 33 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 7,47-7,54 (m, 4 H), 7,42-7,46 (m, 2 H), 7,29-7,42 (m, 8 H), 6,61 (s, 1 H), 5,56 (s, 2 H), 5,09 (s, 2 H) та 4,24 (br s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 451.

Проміжний продукт 58а: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[[3,5-біс(трифторметил)феніл]метил]піридазин

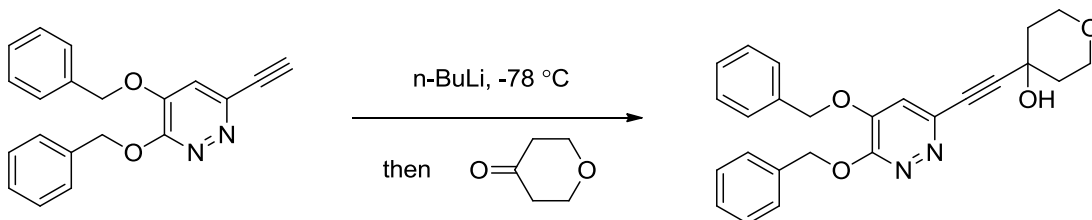


До розчину 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазину (Проміжний продукт 1) (1 г, 3,06 ммоль), дициклогексил(2',4',6'-триізопропілбіфеніл-2-іл)фосфіну (0,143 г, 0,3 ммоль) та паладій (II) ацетату (0,034 г, 0,15 ммоль) у тетрагідрофурані (10 мл) під нітрогеном додають супернатант цинк реагент [генерований з додаванням 1-(хлорометил)-3,5-біс(трифторметил)бензолу (3 г, 11,43 ммоль) до суспензії магнію (0,694 г, 28,6 ммоль) у літій хлориді (28,6 мл, 14,28 ммоль) у тетрагідрофурані (1М) та цинк(II) хлориду (12,57 мл, 12,57 ммоль) у тетрагідрофурані, нагрівають до температури 30°C для початку та перемішують протягом 1 години для завершення] та одержану суміш червоного/коричневого кольору нагрівають при температурі 65°C протягом 16 годин. Реакційну суміш охолоджують, розводять етилацетатом та промивають насиченим водним розчином натрію бікарбонату, промивають насиченим водним розчином амонію хлориду та розсоллом. Органічні речовини висушують (MgSO<sub>4</sub>), фільтрують та розчинник видаляють in vacuo для одержання олії коричневого кольору. Олію очищують за допомогою кварцової хроматографії (елюювання із застосуванням 0-40 % етилацетату у бензині для одержання титульної сполуки (520 мг 33 %).

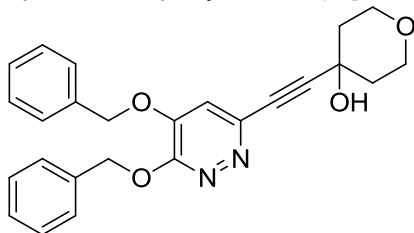
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 7,93-8,10 (m, 3 H), 7,23-7,53 (m, 11), 5,49 (s, 2 H), 5,23 (s, 2 H) та 4,34 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 519.

Схема 9:

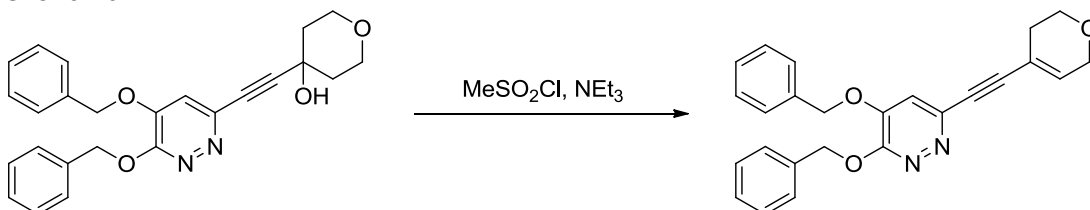


Проміжний продукт 59: 4-{2-[5,6-біс(Бензилокси) піридазин-3-іл]етиніл}оксан-4-ол



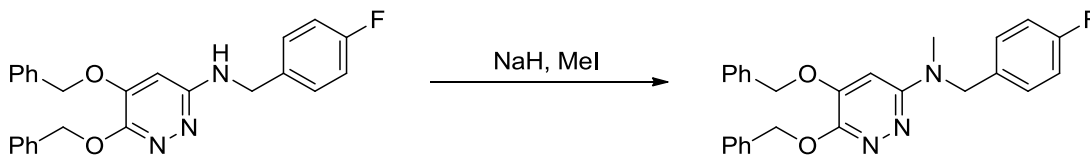
3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазин (Проміжний продукт 5; 3,0 г, 9,49 ммоль) розчиняють у тетрагідрофурані (24 мл) під атмосферою нітрогену та одержаний розчин охолоджують до -78°C. Додають повільно n-Бутил літій (23 % розчин у гексані; 7,92 мл, 28,48 ммоль, 3,0 екв.) при температурі -78°C та перемішують одержану суміш протягом 30 хвилин. Дигідро-2Н-піран-4(3Н)-он (1,0 г, 10,44 ммоль, 1,1 еквів.) повільно додають до реакційної маси, та всій суміші дають нагрітися до кімнатної температури. Неочищену суміш потім виливають у насичений розчин водяного амонію хлориду (300 мл) та екстрагують продукт у етилацетат (100 мл × 2). Відділяють органічний шар, промивають розсолем, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії на силікагелі (елювання з 0-30 % етилацетатом у гексані) для одержання бажаного матеріалу (2,0 г, 501 % вихід).

Схема 10:



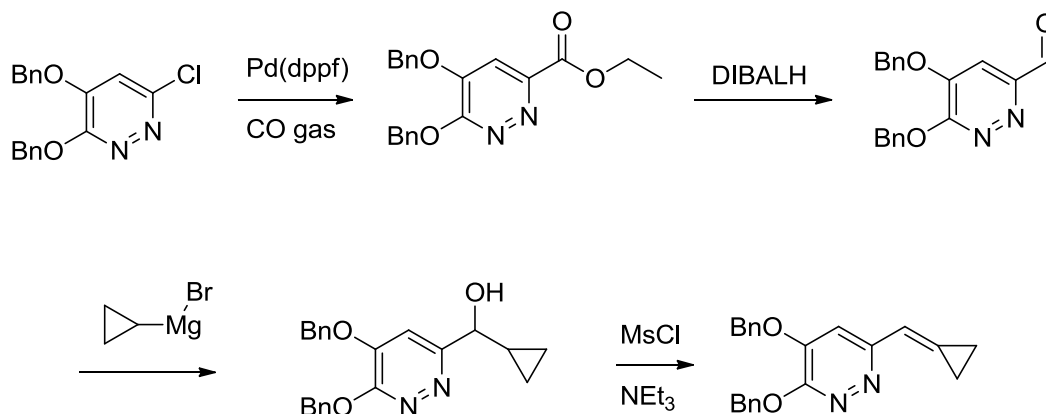
Проміжний продукт 60: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(3,6-дигідро-2Н-піран-4-іл)етиніл]піридазин 4-{2-[5,6-біс(Бензилокси)піридазин-3-іл]етиніл}оксан-4-ол (Проміжний продукт 59; 2,0 г, 4,8 ммоль) розчиняють у дихлорметані (20 мл). Триетиламін (2,94 г, 28,82 ммоль, 6,0 еквів.) додають до прозорого розчину, після чого додають метансульфоніл хлорид (1,64 г, 14,42 ммоль, 3,0 еквів.) при кімнатній температурі. Реакційній суміші дають перемішатися протягом години при кімнатній температурі, після цього реакційну суміш виливають у воду (200 мл) та продукт екстрагують у етилацетат (100 мл × 2). Органічний шар відділяють, промивають розсолем, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo для одержання неочищеної титульної сполуки (1,0 г, 52 % вихід), яку застосовують як таку для наступної операції без додаткового очищення.

Схема 11:

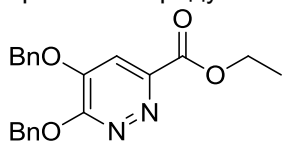


Проміжний продукт 61: 5,6-біс(Бензилокси)-N-[(4-фторфеніл)метил]-N-метилпіридазин-3-амін 5,6-біс(Бензилокси)-N-[(4-фторфеніл)метил]піридазин-3-амін (Проміжний продукт 45; 0,7 г, 1,68 ммоль) розчиняють у N,N-диметилформаміді (8 мл) та розчин охолоджують до температури 0°C, після чого додають натрію гідрид (60% по масі у парафіні; 0,101 г, 2,53 ммоль, 1,5 еквів.) під атмосферою нітрогену. Реакційній суміші дають нагрітися при кімнатній температурі протягом приблизно 30 хвилин та додають йодометан (1,189 г, 8,43 ммоль, 5 еквів.). Реакційній суміші дають перемішатися при кімнатній температурі протягом години, після чого її виливають у воду (100 мл) та органічні матеріали екстрагують у етилацетат (50 мл × 2). Органічний шар відділяють, промивають розсолем, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo. Неочищену сполуку очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елювання з 0-50 % етилацетатом у гексані) для одержання 5,6-біс(Бензилокси)-N-(4-фторбензил)-N-метилпіридазин-3-аміну (0,51 г, 64 % вихід).

Схема 12:



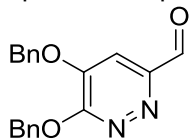
Проміжний продукт 62: Етил 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбоксилат



5 3,4-Біс(Бензилоксі)-6-хлоропіридазин (Проміжний продукт 1; 5,0 г, 15,33 ммоль) розчиняють у етанолі (75 мл) при кімнатній температурі. Додають натрію ацетат (2,52 г, 30,67 ммоль) та одержану суспензію продувають нітрогеном протягом 10 хвилин. Додають комплекс [1,1'-Біс(дифенілфосфіно) ферроцен]дихлоропаладій(II) дихлорметан (0,877 г, 1,073 ммоль) та реакцію промивають монооксидом карбону. Після цього монооксид карбону додають бульбашками у реакцію протягом 15 хвилин при кімнатній температурі та потім все перемішують при 10 температурі 90°C з додаванням монооксид карбону бульбашками протягом 2 годин. Після завершення реакційну масу виливають у воду (50 мл), після чого туди виливають розсіл (100 мл) та продукт екстрагують у етилацетат (3 x 100 мл). Об'єднані органічні шари відділяють, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, 0-20 % етилацетат у гексані) для одержання 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбоксилату (3,8 г, 68 % вихід).

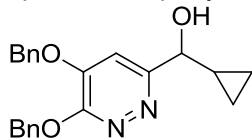
15 <sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7,28-7,58 (m, 11 H), 5,73 (s, 2 H), 5,26 (s, 2 H), 4,46-4,52 (q, 2 H) та 1,44-1,48 (t, 3 H).

Проміжний продукт 63: 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбальдегід



20 Етил 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбоксилат (Проміжний продукт 62; 3,8 г, 10,43 ммоль) розчиняють у ТГФ (95 мл) та охолоджують до температури 0-5°C під атмосферою нітрогену. Додають розчин ди-ізобутил-алюміній гідриду у ТГФ (1 M, 21 мл, 20,8 ммоль) при температурі 0-5°C та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 2 годин. Після завершення реакцію гасять додаванням етилацетату та потім-насиченого водного розчину амонію хлориду. Одержану масу фільтрують та екстрагують у етилацетат (3 x 50 мл) та об'єднані органічні речовини промивають розсоллом, сушать (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo. Неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елювання з 25 дихлорметаном) для одержання 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбальдегіду (2,9 г, 87 % вихід).

30 Проміжний продукт 64: (5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-іл)(циклопропіл)метанол

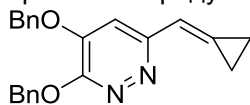


35 5,6-біс(Бензилоксі)піридазин-3-карбальдегід (Проміжний продукт 63; 0,5 г, 1,562 ммоль) розчиняють у ТГФ (10 мл) та охолоджують до температури 0-5°C при нітрогенній атмосфері. Додають розчин циклопропіл магнію броміду у ТГФ (0,5 M, 4,7 мл, 2,34 ммоль) при температурі 0-5°C та реакційну суміш перемішують при кімнатній температурі протягом 4 годин. Після завершення реакцію гасять додаванням етилацетату та насиченого водного розчину амонію хлориду, екстрагують у етилацетат (2 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини відділяють та

промивають розсолем, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрують *in vacuo*. Неочищену сполуку очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, 0-2 % метанол у дихлорметані) для одержання (5,6-біс(Бензилокси)піридазин-3-іл)(циклопропіл)метанол (0,35 г, 61,9 % вихід).

MS ES<sup>+</sup>: 363.

5 Проміжний продукт 65: 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклопропіліденметил)піридазин

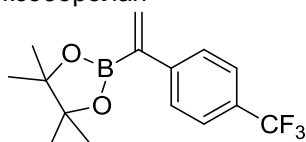


(5,6-біс(Бензилокси)піридазин-3-іл)(циклопропіл)метанол (Проміжний продукт 64, 0,34 г, 0,94 ммоль) розчиняють у дихлорметані (10,2 мл) та охолоджують при температурі 0-5°C під атмосферою нітрогену. Триетиламін (0,474 г, 4,70 ммоль) та метансульфонілхлорид (0,162 г, 1,401 ммоль) додають до реакції та дають перемішатися при кімнатній температурі протягом 3 годин. Після завершення реакцію гасять виливанням у насичений водний розчин натрію бікарбонату (25 мл) та продукт екстрагують у етилацетат (2 x 50 мл). Об'єднані органічні речовини відділяють, промивають розсолем, сушать ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) та концентрують *in vacuo*. Неочищену сполуку очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, 0-10 % етилацетат у н-гексані) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклопропіліденметил)піридазину (0,18 г, 56 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,28-7,57 (m, 10 H), 6,67 (s, 1 H), 6,23 (s, 1 H), 5,59 (s, 2 H), 5,14-5,19 (m, 2 H) та 1,90-2,05 (m, 4 H).

MS ES<sup>+</sup>: 345.

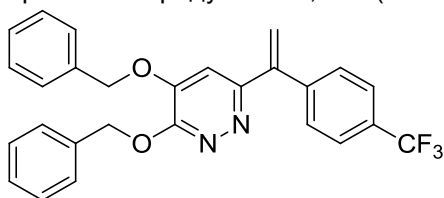
20 Проміжний продукт 66: 4,4,5,5-Тетраметил-2-{1-[4-(трифторметил)феніл]етеніл}-1,3,2-диоксборолан



Суміш (1,3-біс(2,6-диізопропілфеніл)-2,3-дигідро-1H-імідазол-2-іл)міді(II) хлориду (0,718 г, 1,469 ммоль), натрій трет-бутоксиду (0,141 г, 1,469 ммоль) та ТГФ (106 мл) дають перемішатися під нітрогеном протягом 10 хвилин. Додають 4,4,4',4',5,5,5'-Октаметил-2,2'-бі(1,3,2-диоксборолан) (8,21 г, 32,3 ммоль) та перемішують суміш протягом 30 хвилин при кімнатній температурі. Суміш охолоджують до температури -78°C та додають розчин 1-етиніл-4-(трифторметил)бензолу (5 г, 29,4 ммоль) у ТГФ (21,30 мл) та метанолі (1,308 мл, 32,3 ммоль) за допомогою шприця. Всю суміш потім перемішують при температурі -40°C з повільним нагріванням до температури 20°C протягом ночі. Одержану суміш фільтрують через шар з діатомітовою землею для одержання розчину коричневого кольору, який концентрують *in vacuo*. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елювання з 0-6 % діетиловим ефіром у бензині). Об'єднані фракції піддають додатковому очищенню за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елювання з 0-50 % дихлорметаном у бензині) для одержання 4,4,5,5-тетраметил-2-{1-[4-(трифторметил)феніл]етеніл}-1,3,2-диоксборолану у вигляді твердої речовини жовтого кольору (2,82 г, 32 %).

<sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,67-7,72 (m, 2 H) 7,61-7,66 (m, 2 H) 6,21 (m, 1 H) 6,11 (m, 1 H) та 1,28 (s, 12 H).

Проміжний продукт 67: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]етеніл}-піридазин



40 Готують відповідно до методу для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазину (Проміжний продукт 25) з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлорпіридазином (Проміжний продукт 1) та 4,4,5,5-тетраметил-2-{1-[4-(трифторметил)-феніл]етеніл}-1,3,2-диоксбороланом (Проміжний продукт 66) на виході 48 %.

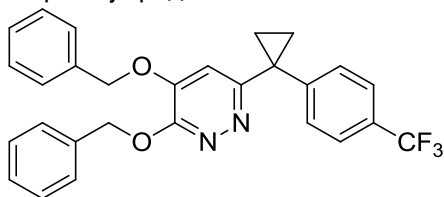
45 <sup>1</sup>H ЯМР ( $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  7,72 (m, 2 H), 7,30-7,50 (m, 13 H), 6,02 (s, 1 H), 5,87 (s, 1 H), 5,55 (s, 2 H) та 5,31 (s, 2 H).

MS: ES<sup>+</sup>: 463.

Проміжний продукт 68: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]-



циклопропіл}піридазин

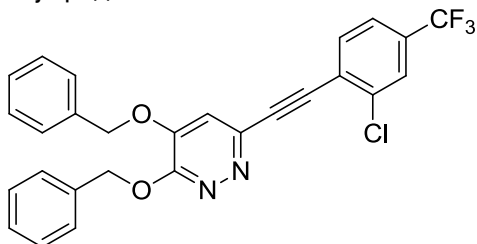


Готують відповідно до методу для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілциклопропіл)піридазину (Проміжний продукт 26) з 3,4-біс(Бензилокси)-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]етеніл}-піридазином (Проміжний продукт 67) на виході 38 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,65 (m, 2 H) 7,29-7,48 (m, 12 H) 6,90 (s, 1 H) 5,50 (s, 2 H) 5,19 (s, 2 H) 1,54-1,59 (m, 2 H) та 1,34-1,38 (m, 2 H).

MS:  $\text{ES}^+$ : 477.

Проміжний продукт 69: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[2-хлоро-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазин

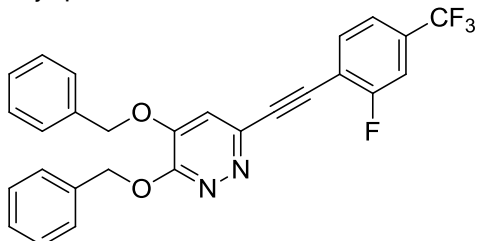


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-метил-4-(трифторметил)феніл)-етиніл)піридазину (Проміжний продукт 74), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-бромо-2-хлоро-4-(трифторметил)бензолом на виході 75 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,11 (s, 1 H), 8,00 (m, 1 H), 7,84 (m, 1 H), 7,62 (s, 1 H), 7,32-7,52 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) та 5,33 (s, 2 H).

MS:  $\text{ES}^+$ : 495.

Проміжний продукт 70: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазин

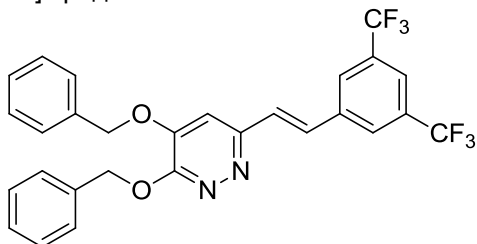


Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-метил-4-(трифторметил)феніл)-етиніл)піридазину (Проміжний продукт 74), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-етинілпіридазином (Проміжний продукт 5) та 1-бромо-2-фтор-4-(трифторметил)бензолом на виході 16 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  7,90-8,00 (m, 2 H), 7,72 (m, 1 H), 7,64 (s, 1 H) 7,30-7,53 (m, 10 H), 5,60 (s, 2 H) та 5,33 (s, 2 H).

MS:  $\text{ES}^+$ : 479.

Проміжний продукт 71: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазин



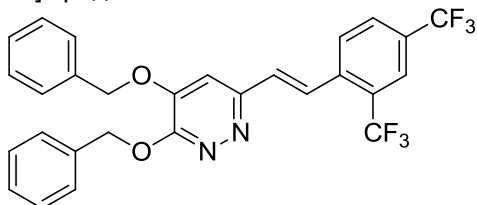
Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазину (Проміжний продукт 25), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1) та 2-[(E)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]етеніл]-4,4,5,5-тетраметил-1,3,2-диоксоборолан на виході 77 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  8,38 (s, 2 H), 8,04 (s, 1 H), 7,82-7,89 (m, 1 H), 7,67-7,76 (m, 2 H), 7,31-

7,54 (m, 10 H), 5,58 (s, 2 H) та 5,32 (s, 2 H).

MS: ES<sup>+</sup>: 531.

Проміжний продукт 72: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[2,4-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазин



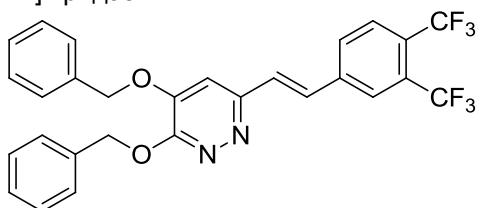
5

Готують з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етенілпіридазину (Проміжний продукт 78) відповідно до методу, який застосовують для синтезування 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазину (Проміжний продукт 76) на виході 36 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8,27 (m, 1 H), 8,14 (m, 1 H), 8,08 (s, 1 H), 7,87 (m, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,47-7,55 (m, 5 H), 7,32-7,46 (m, 6 H), 5,59 (s, 2 H) та 5,35 (s, 2 H).

10

Проміжний продукт 73: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[3,4-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазин



15

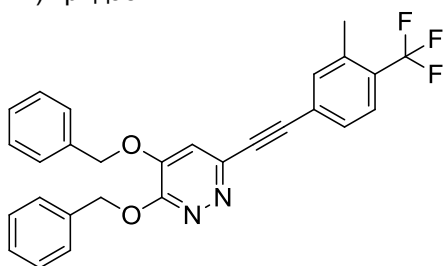
Об'єднують 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етенілпіридазин (Проміжний продукт 78: 0,578 г, 1,816 ммоль), цезію карбонат (0,887 г, 2,72 ммоль), дихлоропаладій-трициклогексилфосфан (1:2) (0,067 г, 0,091 ммоль) та 4-хлоро-1,2-біс(трифторметил)бензол (0,542 г, 2,179 ммоль). Реакційну судину викачують та продувають нітрогеном, після чого додають толуол (6,05 мл) під вакуумом, все перемішують під нітрогеном та нагрівають до температури 140°C протягом 11 годин. Після гасіння за допомогою насиченого водного амонію хлориду одержану суміш розводять дихлорметаном, пропускають через фазовий сепаратор та концентрують in vacuo. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії з елюванням (кремній, 0-50 % етилацетатом у бензині) для одержання неочищеного 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[3,4-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазину, який використовують безпосередньо в наступній операції без додаткового очищення.

20

25

MS: ES<sup>+</sup>: 531.

Проміжний продукт 74: 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((3-метил-4-(трифторметил)феніл)-етиніл)піридазин



30

Об'єднують 3,4-біс(Бензилоксі)-6-етинілпіридазин (Проміжний продукт 5; 3,0 г, 9,48 ммоль), йодид міді(I) (0,181 г, 0,948 ммоль) та біс(трифенілфосфін)-паладій(II) дихлорид (0,333 г, 0,474 ммоль). Реакційну судину продувають нітрогеном, після цього додають 4-бromo-2-метил-1-(трифторметил)бензол (2,493 г, 10,43 ммоль), 1,8-діазабіциклоундец-7-ене (8,66 г, 56,9 ммоль) та тетрагідрофуран (32 мл), потім одержаній суміші дають перемішатися при кімнатній температурі протягом ночі. Реакцію гасять розсолем та екстрагують у етилацетаті (x 2) та об'єднані органічні екстракти промивають розсолем, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo для одержання каміди темно-коричневого кольору. Камідь очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, 0-50 % етилацетат у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((3-метил-4-(трифторметил)феніл)-етиніл)піридазину у вигляді олії темно-коричневого кольору (1,22 г, 27 %).

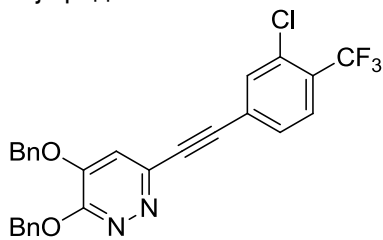
35

40

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7,49-7,67 (m, 3 H), 7,33-7,46 (m, 10 H), 7,06 (s, 1 H), 5,64 (s, 2 H), 5,20 (s, 2 H) та 2,50 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 475.

Проміжний продукт 75: 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[3-хлоро-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазин

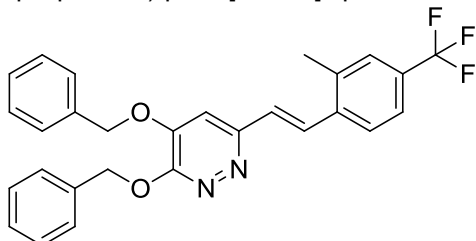


5 Готують, як описано для 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-метил-4-(трифторметил)-феніл)етиніл)піридазину (Проміжний продукт 74), при застосуванні 4-бромо-2-хлоро-1-(трифторметил)бензолу на виході 98 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.80 (s, 1 H), 7.71-7.76 (m, 1 H), 7.62-7.69 (m, 1 H), 7.52 (d, 1 H), 7.32-7.46 (m, 9 H), 7.08 (s, 1 H), 5.64 (s, 2 H) та 5.22 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 495.

10 Проміжний продукт 76: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазин

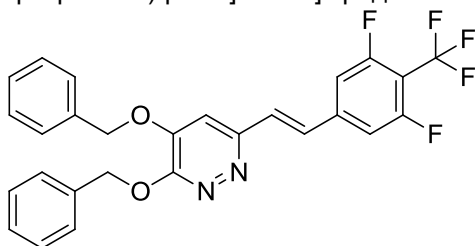


15 Об'єднують 1-Бромо-2-метил-4-(трифторметил)бензол (1,144 г, 4,79 ммоль), 3,4-біс(Бензилокси)-6-етенілпіридазин (Проміжний продукт 78; 1,27 г, 3,99 ммоль), паладій(II) ацетат (0,045 г, 0,199 ммоль), триетиламін (10,56 мл, 76 ммоль), три-о-толілфосфін (0,243 г, 0,798 ммоль) та ацетонітрил (8 мл). Реакційну суміш піддають мікрохвильовому випроміненню при температурі 120°C протягом 30 хвилин, після чого гасять водою та екстрагують у етилацетат. Об'єднані органічні речовини промивають розсолем, сушать (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo для одержання каміди оранжевого кольору. Її очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елюювання з 0-30 % етилацетатом у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазину у вигляді твердої речовини білого кольору (1,04 г, 55 %).

25 <sup>1</sup>H ЯМР (CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ 7.78 (d, 1 H), 7.71 (d, 1 H), 7.26-7.57 (m, 13 H), 7.09 (br. s., 1 H), 5.62 (s, 2 H), 5.28 (s, 2 H) та 2.52 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 477.

Проміжний продукт 77: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазин



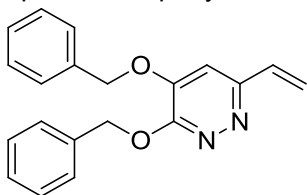
30 Суміш 3,4-біс(Бензилокси)-6-етенілпіридазину (Проміжний продукт 78; 1,09 г, 3,42 ммоль), три-о-толілфосфіну (0,208 г, 0,685 ммоль), паладій(II) ацетату (0,038 г, 0,171 ммоль), 5-бромо-1,3-дифтор-2-(трифторметил)бензолу (1,07 г, 4,11 ммоль), триетиламіну (9,07 мл, 65,1 ммоль) та ацетонітрилу (10 мл) піддають мікрохвильовому випроміненню при температурі 120°C протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через діатомітову землю для видалення нерозчинного білого осаду та розділяють фільтрат між етилацетатом та розсолем. Органічні речовини сушать (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo, після чого неочищений продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елюювання з 0-30 % етилацетатом у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазину, титульної сполуки у вигляді твердої речовини жовтого

кольору (1,21 г, 71 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,56 (d, 2 H), 7,34-7,52 (m, 10 H), 7,27 (d, 2 H), 7,09 (s, 1 H), 5,67 (s, 2 H) та 5,28 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 499.

Проміжний продукт 78: 3,4-біс(Бензилокси)-6-етенілпіридазин



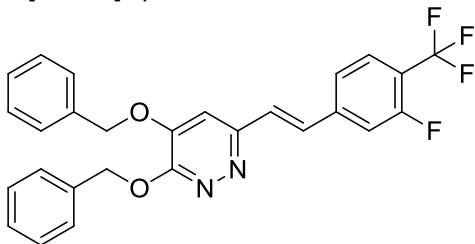
Судину, що містить сполуку 2,4,6-триетеніл-1,3,5,2,4,6-триоксатриборинану з піридином (1:1) (1,105 г, 4,59 ммоль), 3,4-біс(Бензилокси)-6-хлоропіридазином (Проміжний продукт 1, 3 г, 9,18 ммоль) та калію карбонатом (3.17 г, 22,95 ммоль) відкачують та промивають нітрогеном.

Додають диоксан (30 мл) та воду (3 мл) in vacuo, реакцію дегазують та додають тетракіс(трифеніл-фосфін)паладій(0) (0,530 г, 0,459 ммоль). Одержану суміш нагрівають при температурі 80°C протягом 18 годин та охолоджують, розводять етилацетатом та промивають насиченим водним розчином натрію карбонату. Органічні речовини сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та видаляють розчинник in vacuo для одержання олії коричневого кольору. Її очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елювання з 0-30 % етилацетатом у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-етенілпіридазину (1,1 г, 38 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,51-7,65 (m, 2 H), 7,29-7,49 (m, 8 H), 6,82-6,98 (m, 2 H), 5,89-6,03 (m, 1 H), 5,67 (s, 2 H), 5,45-5,59 (m, 1 H) та 5,24 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 319.

Проміжний продукт 79: 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)-феніл]етеніл]піридазин



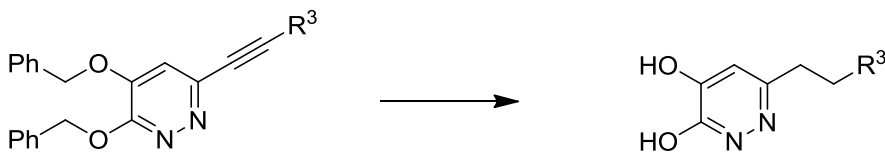
Судину, що містить 3,4-біс(Бензилокси)-6-етенілпіридазин (Проміжний продукт 78, 1,09 г, 3,42 ммоль), трис-(2-метилфеніл)фосфан (0,208 г, 0,685 ммоль), 2-фтор-4-йодо-1-(трифторметил)бензол (1,191 г, 4,11 ммоль) та паладій(II) ацетат (0,038 г, 0,171 ммоль) відкачують та додають ацетонітрил (10 мл) та триетиламін (9,07 мл, 65,1 ммоль) in vacuo, після чого суміш промивають нітрогеном. Реакцію нагрівають у мікрохвильовій печі при температурі 80°C протягом 4 годин та після охолодження розводять дихлорметаном та промивають насиченим водним розчином амонія хлорида. Органічні речовини сушать ( $\text{MgSO}_4$ ), фільтрують та видаляють розчинник in vacuo для одержання олії коричневого кольору, яку очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній, елювання з 30-100 % дихлорметаном у бензині) для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазину (1,1 г, 2,29 ммоль, 67 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7.53-7,68 (m, 3 H), 7,31-7,53 (m, 12 H), 6,97 (s, 1 H), 5,71 (s, 2 H) та 5,28 (s, 2 H).

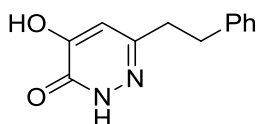
MS  $\text{ES}^+$ : 481.

2. Приклади

Схема A:



Приклад 1: 4-Гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он

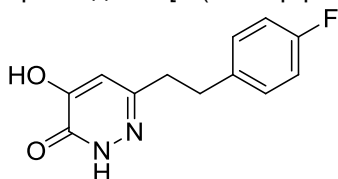


3,4-біс(Бензилокси)-6-(фенілетиніл)піридазин (Проміжний продукт 2; 320 мг, 0,815 ммоль) розчиняють у етанолі та додають паладій на карбоні (87 мг, 0,815 ммоль), після чого суміш продувають та піддають дії газу гідрогену. Реакцію фільтрують та випарюють, осад очищують на кремнії із застосуванням 0-10 % метанолу у дихлорметані для одержання твердої речовини червоного кольору. Її подрібнюють з етанолом для одержання неочищеної титульної сполуки у вигляді твердої речовини білого кольору, маточні рідини випарюють та розчиняють у мінімальній кількості диметилсульфоксиду та очищують за допомогою зворотньофазної кремнієвої хроматографії на  $C_{18}$  для одержання 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (31 мг, 0,14 ммоль, 17,6 % вихід).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,80 (s, br, 1 H), 10,7 (s, br, 1 H), 7,15-7,30 (m, 6 H), 2,85-2,95 (m, 2 H) та 2,76-2,83 (s, 2 H).

MS  $ES^+$ : 217.

Приклад 2: 6-[2-(4-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

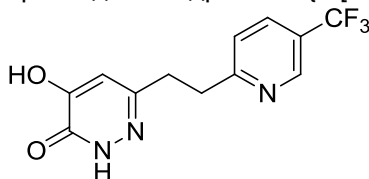


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-фторфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 3).

$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  7,22-7,28 (m, 2 H), 7,05-7,13 (m, 2 H), 6,58 (s, 1 H), 2,85-2,94 (m, 2 H) та 2,73-2,79 (m, 2H)

MS  $ES^+$ : 236.

Приклад 3: 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}піридазин-3(2H)-он

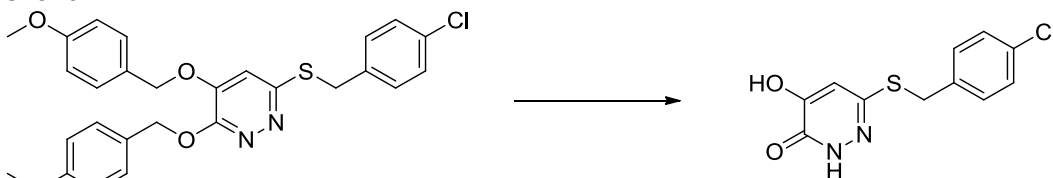


3,4-біс(Бензилокси)-6-{[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етиніл}піридазин (Проміжний продукт 6; 460 мг, 0,997 ммоль) розчиняють у етанолі та додають паладій на карбоні, після чого суміш продувають та піддають дії газу гідрогену. Після завершення реакції розчинник видалають in vacuo для одержання осаду, який очищують за допомогою зворотньофазової хроматографії із застосуванням 5-90 % ацетонітрилу у кислій воді (0,05 % трифтороцтова кислота) для одержання після рекристалізації з сумішшю етанол-гептан 4-гідрокси-6-(2-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил)піридазин-3(2H)-ону (136 мг, 0,48 ммоль, 48 % вихід).

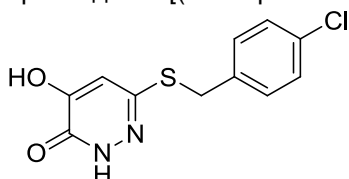
$^1H$  ЯМР (400 МГц,  $DMCO-d_6$ )  $\delta$  12,66 (br s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 8,89 (s, 1 H), 8,11 (s, 1 H), 7,54 (s, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,13-3,19 (m, 2 H) та 2,90-2,98 (m, 2 H)

MS  $ES^+$ : 286.

Схема В:



Приклад 4: 6-[(4-Хлоробензіл)сульфаніл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



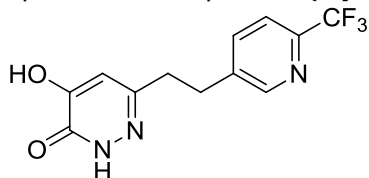
До розчину 6-[(4-хлоробензіл)сульфаніл]-3,4-біс[(4-метоксибензил)оксі]піридазину

(Проміжний продукт 8; 527 мг, 1,04 ммоль) у метанолі (5177 мкл) додають розчин гідроген хлориду у диоксані (4,0 М, 5177 мкл, 20,71 ммоль), та реакційній суміші дають перемішатися при кімнатній температурі протягом 72 годин. Одержану суміш концентрують *in vacuo* для одержання твердої речовини жовтого кольору, яку рекристалізують з етанолом для одержання 6-[(4-хлоробензил)сульфаніл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону у вигляді білих кристалів (153 мг, 56,9 ммоль, 55 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,99 (s, br, 1 H), 10,6 (s, br, 1 H), 7,35-7,46 (m, 4 H), 6,53 (s, 1 H) та 4,24 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 269.

Приклад 5: 4-Гідрокси-6-{2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он

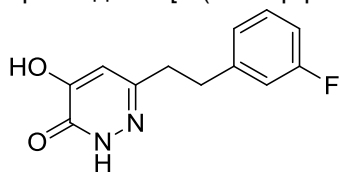


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил)піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл}піридазином (Проміжний продукт 9) за винятком того, що реакцію проводять у суміші метанолу та тетрагідрофурану (1:1). Одержаний в результаті продукт сировини очищують за допомогою препаративної ВЕРХ при кислих умовах для одержання 4-гідрокси-6-{2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (26 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,68 (br s, 1 H), 10,80 (s, br, 1 H), 8,64 (s, 1 H), 7,92-7,98 (m, 1 H), 7,80-7,88 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,98-3,08 (m, 2 H) та 2,80-2,88 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 286.

Приклад 6: 6-[2-(3-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

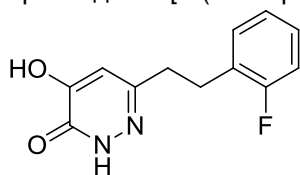


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил)піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[3-фторфеніл]етиніл}піридазином (Проміжний продукт 10) за винятком того, що реакцію проводять у метанолі. Одержаний неочищений продукт рекристалізують з сумішшю етанолу та гептану для одержання 6-[2-(3-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону у вигляді кристалів кремового кольору (вихід = 63 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,67 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,25-7,38 (s, 1 H), 6,95-7,15 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,88-2,95 (m, 2 H) та 2,73-2,81 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 235.

Приклад 7: 6-[2-(2-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

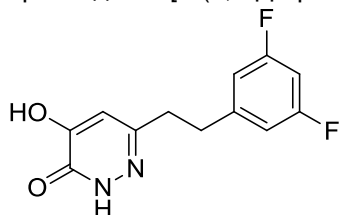


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил)піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{[2-фторфеніл]етиніл}піридазином (Проміжний продукт 11).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,69 (br s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,21-7,35 (m, 2 H), 7,08-7,21 (m, 2 H), 6,60 (s, 1 H), 2,85-2,95 (m, 2 H) та 2,72-2,79 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 235.

Приклад 8: 6-[2-(3,5-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



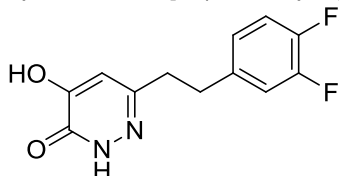
Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил)піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-

біс(Бензилоксі)-6-[(3,5-дифторфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 12). Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії на колонці (10 г C18) картридж елювання з 0-100 % метанолом та водою з модифікатором кислотності для одержання твердої олії блідо-оранжевого кольору. Її рекристалізують з сумішшю етанолу та гептану для одержання твердої речовини персикового кольору (вихід = 29 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,69 (br s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 6,95-7,05 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 2,88-2,95 (m, 2 H) та 2,74-2,81 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 253.

Приклад 9: 6-[2-(3,4-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

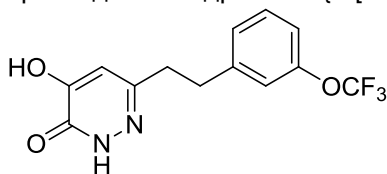


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(3,4-дифторфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 13). Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії, елювання з 5-100 % ацетонітрилом у воді з 0,05 % модифікатором мурашиної кислоти у воді.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,6 (s, br, 1 H), 10,8 (s, br, 1 H), 7,24-7,38 (m, 2 H), 7,02-7,09 (m, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 2,84-2,92 (m, 2 H) та 2,72-2,81 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 253.

Приклад 10: 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етил}піридазин-3(2H)-он

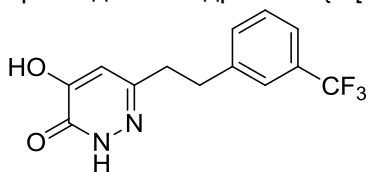


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етиніл}піридазином (Проміжний продукт 14). Залишок очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії на колонці (30 г C18) картридж елювання з 0-100 % метанолом у воді з модифікатором кислотності, об'єднують відповідні фракції та концентрують. Неочищений продукт рекристалізують з етилацетатом / гептаном для одержання твердої речовини білого кольору (вихід = 23 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,67 (br s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,35-7,45 (m, 1 H), 7,15-7,30 (m, 3 H), 6,51 (s, 1 H), 2,92-2,98 (m, 2 H) та 2,74-2,84 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 301.

Приклад 11: 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметил)феніл] етил}піридазин-3(2H)-он

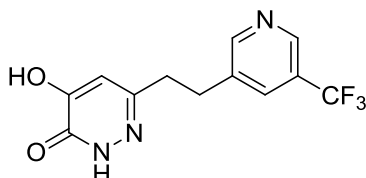


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[3-(трифторметил)феніл]етиніл}піридазином (Проміжний продукт 15) за винятком того, що реакцію проводять у суміші метанолу та тетрагідрофурану (2:1). Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії, елювання з 5-80 % ацетонітрилом / водою з 0,05 % модифікатором мурашиної кислоти у воді. Неочищений продукт рекристалізують з етанолом / гептаном для одержання твердої речовини білого кольору (вихід = 27 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,7 (s, br, 1 H), 10,7 (s, br, 1 H), 7,59 (s, 1 H), 7,49-7,53 (m, 3 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95-3,01 (m, 2 H) та 2,77-2,81 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 285.

Приклад 12: 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он

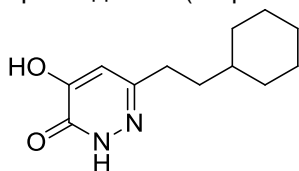


До розчину 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[5-(трифторметил) піридин-3-іл]етиніл}піридазину (Проміжний продукт 16, 1,5 г) у метанолі (10 мл) повільно додають 10 % паладій на карбоні (0,04 г) під нітрогеном та реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі під атмосферою нітрогену. Одержану суміш фільтрують через шар «Celite» (торгова марка) з діатомітовою землею під атмосферою нітрогену та промивають метанолом, після чого фільтрат концентрують під вакуумом для одержання неочищеного 3,4-біс (бензилокси)-6-(2-(5-(трифторметил) піридин-3-іл)етил) піридазину (0,4 г, 0,86 ммоль). Його поглинають у метанолі (10 мл) при кімнатній температурі та повільно додають 10 % паладій на карбоні (0,04 г) під атмосферою нітрогену. Суміш перемішують під нітрогеном (200 psi) при кімнатній температурі протягом ночі, після чого фільтрують через шар «Celite» з діатомітовою землею під нітрогеном та промивають метанолом. Органічний шар концентрують in vacuo для одержання неочищеного продукту (0,2 г), який очищують за допомогою препаративної ВЕРХ для одержання гомогенного 4-гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону (0,03 г, 81,6% вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ ):  $\delta$  12,72 (s, br, 1 H), 10,81 (s, br, 1 H), 8,80 (s, 1 H), 8,75 (s, 1 H), 8,10 (s, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00-3,34 (m, 2 H) та 2,81-2,85 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 286.

Приклад 13: 6-(2-Циклогексилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

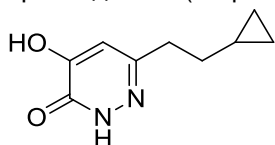


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклогексилетиніл)піридазином (Проміжний продукт 17) за винятком того, що реакцію проводять у суміші метанолу та тетрагідрофурану (1:1). Одержаний в результаті продукт сировини очищують за допомогою препаративної ВЕРХ у кислих умовах. Одержану тверду речовину рекристалізують з ефіром метил трет-бутилу та етилацетатом для одержання 6-(2-циклогексилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (11 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,62 (br s, 1 H), 10,68 (br s, 1 H), 6,52 (s, 1 H), 2,39-2,48 (m, 2 H), 1,56-1,76 (m, 5 H), 1,38-1,49 (m, 2 H), 1,05-1,27 (m, 4 H), 0,80-0,97 (m, 2 H)

MS  $\text{ES}^+$ : 223.

Приклад 14: 6-(2-Циклопропілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

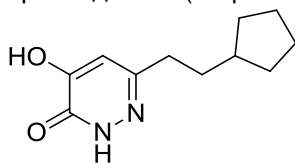


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклопропілетиніл)піридазином (Проміжний продукт 18) за винятком того, що реакцію проводять у етанолі. Одержаний в результаті продукт сировини очищують за допомогою препаративної ВЕРХ у кислих умовах для одержання 6-(2-циклопропілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (14 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{MeOH-d}_6$ )  $\delta$  6,55 (s, 1 H), 2,55-2,63 (m, 2 H), 1,45-1,54 (m, 2 H), 0,67-0,75 (m, 1 H), 0,38-0,42 (m, 2 H) та 0,04-0,06 (m, 2 H)

MS  $\text{ES}^+$ : 181.

Приклад 15: 6-(2-Циклопентилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-

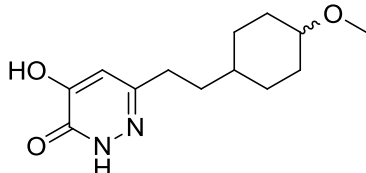


біс(Бензилоксі)-6-(циклопентилетиніл)піридазином (Проміжний продукт 19) за винятком того, що реакцію проводять у суміші метанолу та тетрагідрофурану (1:1). Одержаний в результаті продукт сировини очищують за допомогою препаративної ВЕРХ у кислих умовах для одержання 6-(2-циклопентилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону після рекристалізації з етанолом та гептаном у вигляді твердої речовини білого кольору (51 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,63 (br s, 1 H), 10,67 (br s, 1 H), 6,54 (s, 1 H), 2,41-2,48 (m, 2 H), 1,67-1,79 (m, 3 H), 1,41-1,63 (m, 6 H), 1,00-1,15 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 209.

Приклад 16: 4-Гідрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)етил] піридазин-3(2H)-он

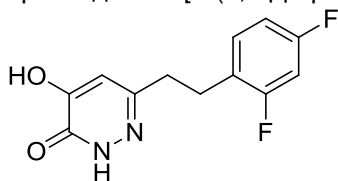


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(4-метоксициклогекс-1-ен-1-іл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 20) за винятком того, що реакцію проводять у метанолі. Одержаний в результаті продукт сировини очищують за допомогою препаративної ВЕРХ у кислих умовах для одержання 4-гідрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)етил]піридазин-3(2H)-ону (суміш ізомерів) у вигляді твердої речовини білого кольору (26 % вихід).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,62 (s, 1 H), 10,66 (br s, 1 H), 6,52-6,55 (m, 1 H), 3,21 та 3,18 (2 синглети, загальний 3 H), 2,97-3,08 (m, 1 H), 2,40-2,47 (m, 2 H), 1,91-2,01 (m, 1 H), 1,70-1,80 (m, 2 H), 0,84-1,51 (m, 8 H)

MS  $\text{ES}^+$ : 253.

Приклад 17: 6-[2-(2,4-Дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

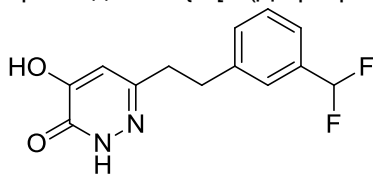


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(2,4-дифторфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 21) за винятком того, що реакцію проводять у суміші етанолу та тетрагідрофурану (1:1). Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (25 г C18) картридж елювання з 5-100 % ацетонітрилом / водою з модифікатором кислотності та об'єднують відповідні фракції для одержання твердої речовини жовтого кольору. Її рекристалізують з етанолом для одержання твердої речовини білого кольору (вихід = 26 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,24-7,40 (m, 1 H), 7,09-7,26 (m, 1 H), 6,93-7,07 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 2,82-2,97 (m, 2 H), 2,63-2,80 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 253.

Приклад 18: 6-[2-[3-(Диформетил)феніл]етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

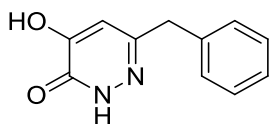


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(3-(диформетил)феніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 22) за винятком того, що реакцію проводять у суміші етанолу та тетрагідрофурану (1:1). Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (25 г C18) картридж елювання з 5-100 % ацетонітрилом / водою з модифікатором кислотності та об'єднують відповідні фракції для одержання твердої речовини блідо-оранжевого кольору (вихід = 32%).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,33-7,47 (m, 5 H), 6,79-7,18 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,89-3,00 (m, 2 H), 2,71-2,83 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 267.

Приклад 19: 6-Бензил-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

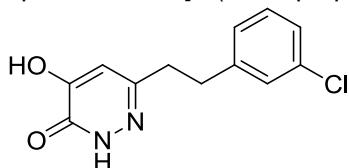


До дегазованого розчину 6-бензил-3,4-біс(Бензилокси) піридазину (Проміжний продукт 23: 0,16 г, 0,418 ммоль) у метанолі (4,18 мл) додають 10 % паладій на карбоні (0,045 г, 0,042 ммоль). Суміш дегазують, відкачують та наповнюють воднем за допомогою балону. Через 1 годину реакційну суміш дегазують та фільтрують через шар «Celite» з діатомітовою землею, промивають метанолом та концентрують для одержання олії жовтого кольору. Неочищену олію очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (25 г C18) картридж елювання з 5-100 % ацетонітрилом / водою з модифікатором кислотності та об'єднують відповідні фракції для одержання твердої речовини кремового кольору (вихід = 77 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,72 (br s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,15-7,40 (m, 5 H), 6,46 (s, 1 H), 3,79 (s, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 203.

Приклад 20: 6-[2-(3-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

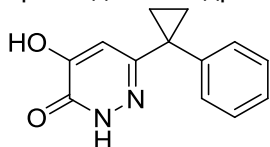


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-хлорометил)феніл]етиніл піридазином (Проміжний продукт 24) за винятком того, що реакцію проводять у етилацетаті. Матеріал сировини очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (50 г C18) картридж елювання з 5-100 % ацетонітрилом / водою з модифікатором кислотності та об'єднують відповідні фракції для одержання твердої речовини оранжевого кольору. Її рекристалізують з етилацетатом для одержання твердої речовини білого кольору (вихід = 32 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,67 (s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 7,10-7,40 (m, 4 H), 6,60 (s, 1 H), 2,82-3,05 (m, 2 H), 2,71-2,82 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 251.

Приклад 21: 4-Гідрокси-6-(1-фенілциклопропіл)піридазин-3(2H)-он

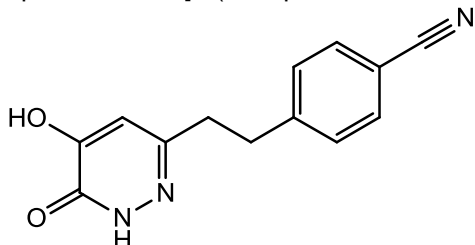


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фентетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілциклопропіл)піридазином (Проміжний продукт 26) за винятком того, що реакцію проводять у етилацетаті. Матеріал сировини рекристалізують з етилацетатом для одержання твердої речовини рожевого кольору (вихід = 27 %).

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 7,13-7,39 (m, 5 H), 6,32 (s, 1 H), 1,27-1,39 (m, 2 H), 1,10-1,24 (m, 2 H).

MS  $\text{ES}^+$ : 229.

Приклад 22: 4-[2-(5-Гідрокси-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)етил]бензонітрил

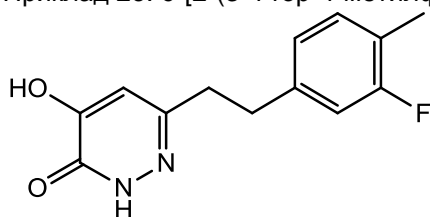


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 4-[2-[5,6-біс(Бензилокси)піридазин-3-іл]етиніл]бензонітрилом (Проміжний продукт 27) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з тетрагідрофурану та метанолу (1:1), та кінцеву сполуку рекристалізують з тетрагідрофураном.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO-d}_6$ )  $\delta$  12,59 (br s, 1 H), 10,66 (br s, 1 H), 7,56-7,78 (m, 2 H), 7,27-7,44 (m, 2 H), 6,52 (s, 1 H), 2,82-3,01 (m, 2 H) та 2,56-2,82 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 242.

Приклад 23: 6-[2-(3-Фтор-4-метилфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

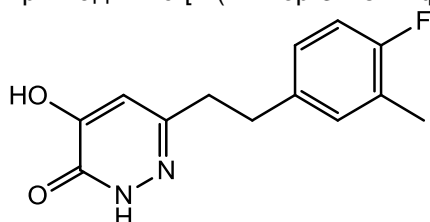


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(3-фтор-4-метилфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 28) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з етилацетату та метанолу (1:1), та кінцевий продукт рекристалізують з етилацетатом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,09-7,24 (m, 1 H), 6,85-7,07 (m, 2 H), 6,59 (s, 1 H), 2,80-2,93 (m, 2 H), 2,68-2,77 (m, 2 H) та 2,18 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 249.

Приклад 24: 6-[2-(4-Фтор-3-метилфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

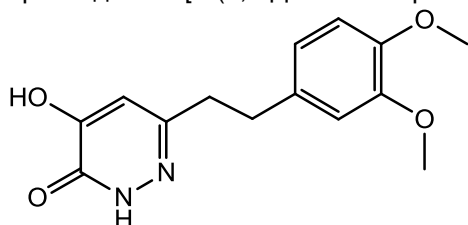


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(4-фтор-3-метилфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 29) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з етилацетату та метанолу (1:1), та кінцевий матеріал рекристалізують з етилацетатом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,70 (br s, 1 H), 6,90-7,20 (m, 3 H), 6,58 (s, 1 H), 2,61-2,91 (m, 4 H) та 2,20 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 249.

Приклад 25: 6-[2-(3,4-Диметоксифеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

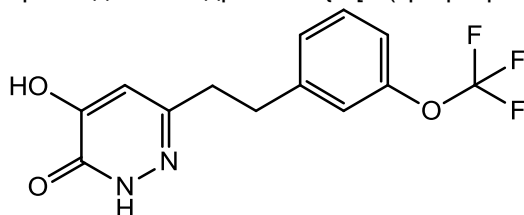


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[2-(3,4-диметоксифеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 30) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається етанолу та тетрагідрофурану (1:1), та кінцевий матеріал рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептану.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (br s, 1 H), 10,69 (br s, 1 H), 6,76-6,94 (m, 2 H), 6,63-6,77 (m, 1 H), 6,58 (s, 1 H), 3,59-3,82 (m, 6 H) та 2,60-2,91 (m, 4 H).

MS ES<sup>+</sup>: 277.

Приклад 26: 4-Гідрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл] етил}піридазин-3(2H)-он

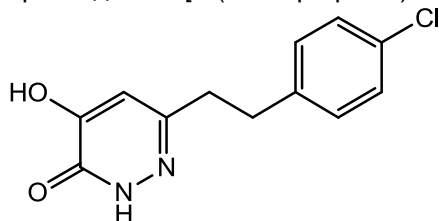


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((3(трифторметокси)феніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 39) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етанол, та кінцеву сполуку рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептану.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,71 (br s, 1 H), 7,36-7,45 (m, 1 H), 7,13-7,30 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H), 2,88-2,99 (m, 2 H) та 2,73-2,82 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 301.

Приклад 27: 6-[2-(4-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



5

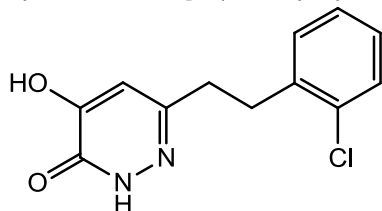
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((4-хлорофеніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 34) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою тетрагідрофуран, та кінцеву сполуку рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептану.

10

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1 H), 10,72 (br s, 1 H), 7,14-7,44 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,83-2,92 (m, 2 H) та 2,69-2,79 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 251, 253.

Приклад 28: 6-[2-(2-Хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



15

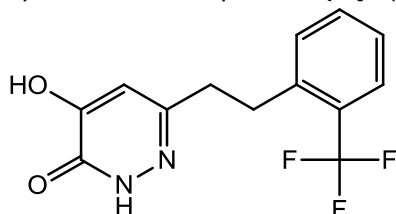
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((2-хлорофеніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 35) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та кінцевий матеріал рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептану.

20

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,73 (br s, 1 H), 7,14-7,46 (m, 4 H), 6,58 (s, 1 H), 2,91-3,05 (m, 2 H) та 2,70-2,81 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 251, 253.

Приклад 29: 4-Гідрокси-6-[2-[2-(трифторметил)феніл] етил]піридазин-3(2H)-он



25

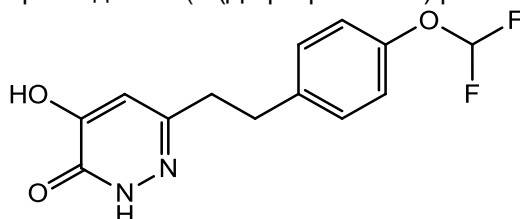
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((2-трифторметилфеніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 40) за винятком того, що кінцевий продукт рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептану.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (br s, 1 H), 10,79 (br s, 1 H), 7,35-7,74 (m, 4 H), 6,56 (s, 1 H), 2,97-3,11 (m, 2 H) та 2,71-2,82 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 285.

30

Приклад 30: 6-(4-(Дифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



35

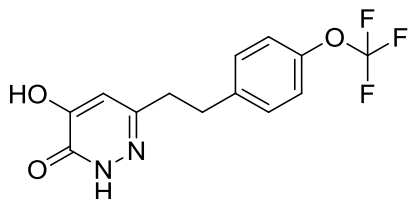
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-((4-(дифторметокси)феніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 36) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з тетрагідрофрану та метанолу, та кінцевий матеріал рекристалізують з 2-пропанолом та

гептаном.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  7,17-7,24 (m, 2 H), 7,00-7,11 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 6,31-6,74 (m, 1 H), 2,91-3,00 (m, 2 H) та 2,81-2,91 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup> 283.

5 Приклад 31: 6-(4-(Трифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



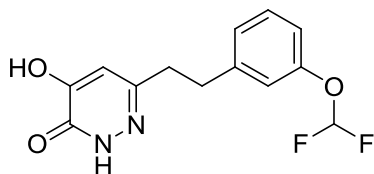
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-((4-(трифторметокси)феніл)етиніл) піридазином (Проміжний продукт 37) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з тетрагідрофурану та метанолу, та кінцеву сполуку рекристалізують з МТБЕ та гептаном.

10

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,70 (s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H), 7,21-7,41 (m, 4 H), 6,61 (s, 1 H) та 2,67-2,99 (m, 4 H).

MS ES<sup>+</sup> 301.

Приклад 32: 6-(3-(Дифторметокси)фентетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



15

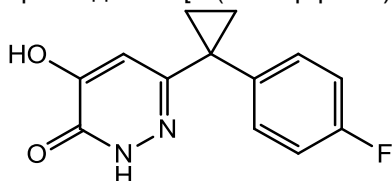
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-(дифторметокси)феніл)етиніл)піридазином (Проміжний продукт 38) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з тетрагідрофурану та метанолу, та кінцеву сполуку рекристалізують з сумішшю етанолу та гептану.

20

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,65 (br s, 1 H), 6,92-7,43 (m, 6 H), 6,58 (s, 1 H), 2,83-2,97 (m, 2 H) та 2,70-2,84 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup> 283.

Приклад 33: 6-[1-(4-Фторфеніл)циклопропіл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



25

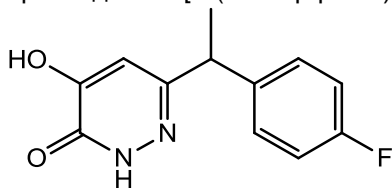
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]піридазином (Проміжний продукт 42) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та продукт рекристалізують із сумішшю етилацетату та МТБЕ.

30

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,77 (br s, 1 H), 7,26-7,42 (m, 2 H), 7,01-7,26 (m, 2 H), 6,32 (s, 1 H), 1,28-1,39 (m, 2 H) та 1,09-1,22 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 247.

Приклад 34: 6-[1-(4-Фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



35

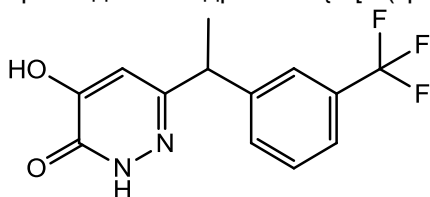
Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазином (Проміжний продукт 41) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з етилацетату та тетрагідрофурану, та продукт рекристалізують із сумішшю гептану та МТБЕ.

$^1\text{H}$  ЯМР (400 МГц,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  12,75 (s, 1 H), 10,74 (br s, 1 H), 7,24-7,35 (m, 2 H), 7,00-7,19 (m,

2 H), 6,43 (s, 1 H), 3,85-4,13 (m, 1 H) та 1,38-1,55 (m, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 235.

Приклад 35: 4-Гідрокси-6-{1-[3-(трифторметил)феніл] етил}піридазин-3(2H)-он

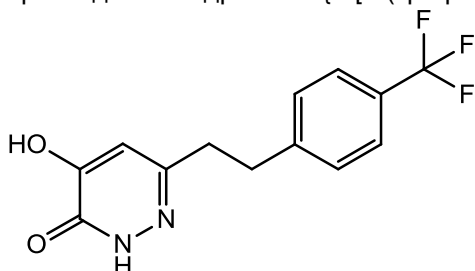


5 Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(3-метилбут-1-ініл)піридазином (Проміжний продукт 43) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з етилацетату та тетрагідрофурану, та продукт рекристалізують з гептаном та МТБЕ.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,79 (s, 1H), 10,80 (br s, 1H), 7,47-7,66 (m, 4H), 6,51 (s, 1H), 4,02-4,25 (m, 1H), 1,41-1,60 (m, 3H)

MS ES<sup>+</sup>: 285

Приклад 36: 4-Гідрокси-6-{2-[4-(трифторметил)феніл] етил}піридазин-3(2H)-он

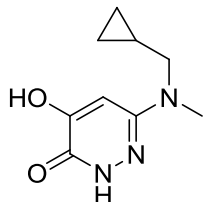


15 Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з (Е)-3,4-біс(Бензилокси)-6-(4-(трифторметил)стирил)піридазином (Проміжний продукт 44) за винятком того, що продукт рекристалізують із сумішшю гептану та етилацетату.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1H), 10,73 (br s, 1H), 7,58-7,68 (m, 2H), 7,40-7,49 (m, 2H), 6,61 (s, 1H), 2,92-3,03 (m, 2H) та 2,72-2,85 (m, 2H)

MS ES<sup>+</sup>: 285.

20 Приклад 37: 6-((Циклопропілметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

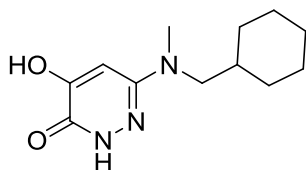


Суспензію 5,6-біс(Бензилокси)-N-(циклопропілметил)-N-метилпіридазин-3-аміну (Проміжний продукт 46; 2,44 ммоль) та паладію на карбоні (10% насипна маса, суха основа; 0,259 г, 0,244 ммоль) у етилацетаті (10 мл) перемішують під атмосфероб водню протягом 2 годин. Реакційну суміш фільтрують через картридж з діатомітовою землею, який є комерційно доступним під торговою маркою «Celite», елювання з етилацетатом, тетрагідрофураном та метанолом. Фільтрат концентрують in vacuo для одержання твердої речовини коричневого кольору, яку розтирають з етилацетатом для одержання титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-коричневого кольору (27,9 мг, 38 %).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 11,81-11,98 (m, 1H), 6,48 (s, 1H), 3,12 (d, 2H), 2,84 (s, 3H), 0,84-1,01 (m, 1H), 0,36-0,51 (m, 2H) та 0,09-0,26 (m, 2H).

MS ES<sup>+</sup> 196.

Приклад 38: 6-((Циклогексилметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



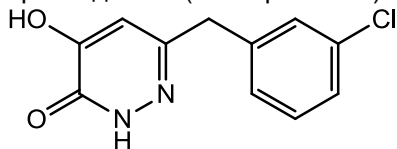
35 Готують відповідно до методу для 6-((циклопропілметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону (Приклад 37) із застосуванням 5,6-біс(Бензилокси)-N-(циклогексилметил)-N-

метилпіридазин-3-аміну (Проміжний продукт 47), але очищують за допомогою зворотньофазної С18 хроматографії, елювання з 5-100 % ацетонітрилом / водою з 0,1 % амонія модифікатором як у воді, так і у ацетонітрилі для одержання титульної сполуки у вигляді твердої речовини блідо-кремового кольору (45 мг, 26 %).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ ppm 11,88 (br s, 1 H), 6,44 (s, 1 H), 2,98-3,13 (m, 2 H), 2,82 (s, 3 H), 1,52-1,74 (m, 6 H), 1,04-1,26 (m, 3 H) та 0,82-0,99 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 238.

Приклад 39: 6-(3-Хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

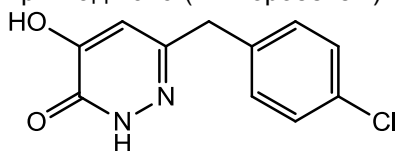


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-хлорофеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 48) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та продукт рекристалізують з етилацетатом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (s, 1 H), 10,83 (br s, 1 H), 7,15-7,40 (m, 4 H), 6,52 (s, 1 H) та 3,81 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 237 та 239.

Приклад 40: 6-(4-Хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

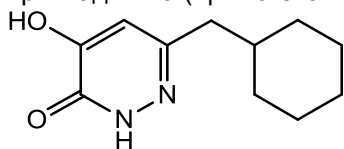


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-хлорофеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 49) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат та тетрагідрофуран, та продукт рекристалізують з етилацетатом.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,74 (s, 1 H), 10,81 (br s, 1 H), 7,32-7,45 (m, 2 H), 7,16-7,32 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) та 3,79 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 237 та 239.

Приклад 41: 6-(Циклогексилметил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

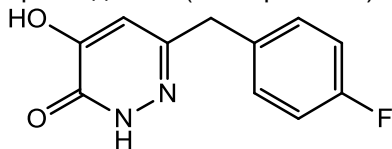


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклогексилметил)піридазином (Проміжний продукт 50) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та продукт рекристалізують із сумішшю МТБЕ та гептанів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,64 (s, 1 H), 10,64 (br s, 1 H), 6,51 (s, 1 H), 2,21-2,39 (m, 2 H), 1,44-1,72 (m, 6 H), 1,03-1,25 (m, 3 H) та 0,75-1,05 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 209.

Приклад 42: 6-(4-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

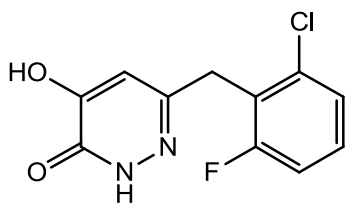


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-фторфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 51) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та продукт рекристалізують із сумішшю МТБЕ та гептанів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,73 (s, 1 H), 10,79 (br s, 1 H), 7,22-7,33 (m, 2 H), 6,96-7,18 (m, 2 H), 6,47 (s, 1 H) та 3,79 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

Приклад 43: 6-(2-Хлоро-6-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

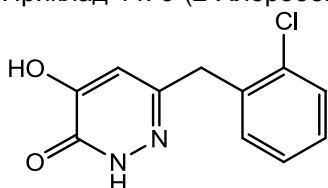


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(2-хлоро-6-фторфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 52) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою

5 тетрагідрофуран, та продукт рекристалізують із сумішшю МТБЕ та гептанів.  
<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,66 (s, 1 H), 10,90 (br s, 1 H), 7,31-7,48 (m, 2), 7,05-7,32 (m, 1 H), 6,55 (s, 1) та 4,00 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 255, 257.

Приклад 44: 6-(2-Хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

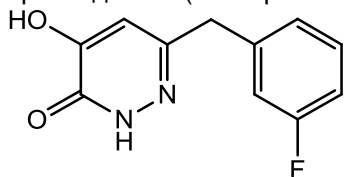


10 Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(2-хлорофеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 53) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою тетрагідрофуран, та продукт рекристалізують із сумішшю МТБЕ та гептанів.

15 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,72 (s, 1 H), 10,80 (br s, 1 H), 7,40-7,57 (m, 1 H), 7,20-7,42 (m, 3 H), 6,48 (s, 1 H) та 3,95 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 237, 239.

Приклад 45: 6-(3-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

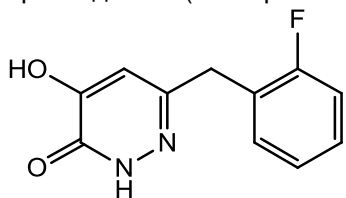


20 Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-фторфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 54) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етанол, та продукт рекристалізують із сумішшю МТБЕ та гептанів.

25 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,75 (s, 1 H), 10,82 (br s, 1 H), 7,25-7,44 (m, 1 H), 6,99-7,14 (m, 3 H), 6,41-6,58 (m, 1 H) та 3,68-3,89 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

Приклад 46: 6-(2-Фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



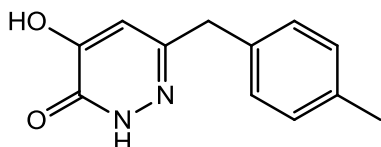
30 Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(2-фторфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 55) за винятком того, що продукт рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептанів.

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,71 (br s, 1 H), 10,85 (br s, 1 H), 7,26-7,37 (m, 2 H), 7,12-7,22 (m, 2 H), 6,48 (s, 1 H) та 3,85 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 221.

35 Приклад 47: 6-(4-Метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он



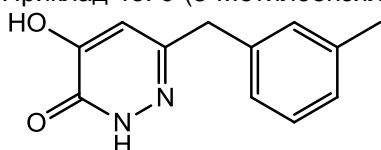


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(4-метилфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 56) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,70 (br s, 1 H), 10,75 (br s, 1 H), 7,12 (s, 4 H), 6,42 (s, 1 H), 3,64-3,82 (s, 2 H) та 2,26 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 217.

Приклад 48: 6-(3-Метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

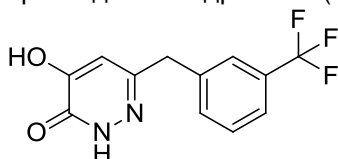


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(3-метилфеніл)метил]піридазином (Проміжний продукт 57) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, складається з

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,71 (br s, 1 H), 10,78 (br s, 1 H), 7,14-7,25 (m, 1 H), 6,96-7,10 (m, 3 H), 6,44 (s, 1 H), 3,74 (s, 2 H) та 2,17-2,35 (m, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 217.

Приклад 49: 4-Гідрокси-6-(3-(трифторметил)бензил) піридазин-3(2H)-он

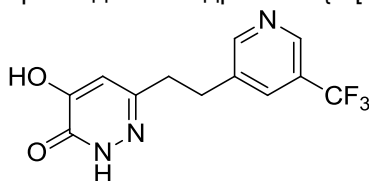


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(3-(трифторметил)бензил) піридазином (Проміжний продукт 58) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою етилацетат, та

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ ppm 10,68 (br s, 1 H), 7,40-7,70 (m, 4 H), 6,56 (s, 1 H) та 3,99 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup> 271.

Приклад 50: 4-Гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-он



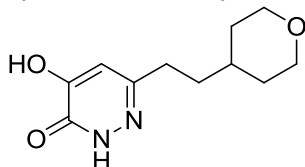
3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етиніл}піридазин (Проміжний продукт 31; 1,5 г, 3,25 ммоль) розчиняють у метанолі (10 мл) та додають 10 % паладій на карбоні (0,04 г), після чого суміш продувають та піддають дії газу водню. Реакційну суміш перемішують протягом 30 хвилин при кімнатній температурі під атмосферою водню. Реакційну масу потім фільтрують через шар «Celite» під атмосферою нітрогену та промивають метанолом. Фільтрат концентрують in vacuo, після чого неочищену речовину повторно розчиняють у метанолі (10 мл) та додають 10 % паладій на карбоні (0,04 г), після чого суміш продувають та піддають тиску газу водню (200 psi), перемішуючи при кімнатній температурі протягом ночі. Після завершення одержану суміш фільтрують через «Celite» під нітрогеном та промивають метанолом. Фільтрат концентрують під вакуумом для одержання неочищеної сполуки (0,2 г), яку потім очищують за допомогою препаративної ВЕРХ для одержання 4-гідрокси-6-(2-[5-(трифторметил) піридин-3-іл] етил) піридазин-3(2H)-ону (0,03 г, 82 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 12,72 (s, 1 H), 10,82 (s, 1 H), 8,75-8,80 (d, 2 H), 8,10 (s, 1 H),

6,63 (s, 1 H), 3,30-3,04 (t, 2 H) та 2,81-2,85 (t, 2 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 286.

Приклад 51: 4-Гідрокси-6-[2-(оксан-4-іл)етил]піридазин-3(2H)-он



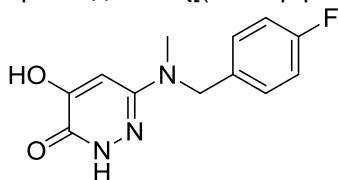
5 Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(3,6-дигідро-2H-піран-4-іл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 60) за винятком того, що тиск газу водню складає 200 psi при кімнатній температурі протягом ночі та розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою метанол, та продукт очищують за допомогою колонкової хроматографії (силікагель, елювання з 0-5 % метанолом у

10 дихлорметані для одержання титульної сполуки (0,1 г, 16 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,72 (s, 1 H), 6,56 (s, 1 H), 3,802-3,84 (q, 2 H), 3,22-3,34 (q, 2 H), 1,57-1,60 (d, 2 H), 1,43-1,52 (m, 4 H) та 1,19-1,24 (m, 3 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 225.

Приклад 52: 6-[[4-Фторфеніл]метил](метил)аміно}-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он

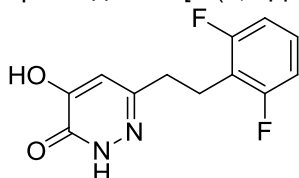


15 Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 5,6-біс(Бензилокси)-N-[(4-фторфеніл)метил]-N-метилпіридазин-3-аміном (Проміжний продукт 61) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою метанол, та продукт очищують за допомогою розтирання у n-пентані (0,15 г, 52 % вихід)

20 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,07 (s, 1 H), 10,6 (s, 1 H), 7,2-7,34 (m, 2 H), 7,12-7,18 (m, 2 H), 4,49 (s, 2 H) та 2,84 (s, 3 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 250.

Приклад 53: 6-[2-(2,6-Дифторфеніл)етил]-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он

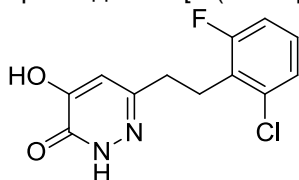


25 Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(2,6-дифторфеніл)етиніл]піридазином (Проміжний продукт 33) за винятком того, що суміш розчинників, яку застосовують для гідрогенізації, являє собою метанол, та кінцевий матеріал очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (0,035 г, 24,8% вихід).

30 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) та 2,69-2,73 (t, 2 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 253.

Приклад 54: 6-[2-(2-Хлоро-6-фторфеніл)етил]-4-гідрокси-піридазин-3(2H)-он

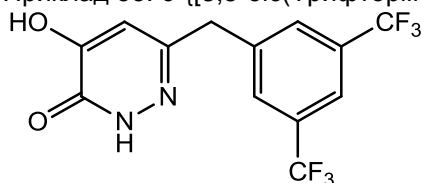


35 Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[2-(2-хлоро-6-фторфеніл)етиніл] піридазином (Проміжний продукт 32) за винятком того, що каталіст, який використовують для гідрогенізації, являє собою оксид платини, та розчинник являє собою метанол, та кінцевий матеріал очищують за допомогою препаративної ВЕРХ (0,035 г, 24,8% вихід).

40 <sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (s, 1 H), 7,27-7,35 (m, 1 H), 7,03-7,07 (m, 2 H), 6,55 (s, 1 H), 2,90-2,94 (t, 2 H) та 2,69-2,73 (t, 2 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 253.

Приклад 55: 6-([3,5-біс(Трифторметил)феніл]метил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

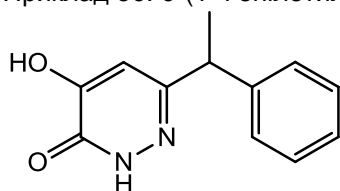


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-([3,5-біс(трифторметил)феніл]метил)піридазином (Проміжний продукт 58а) за винятком того, що розчинник, який застосовують для гідрогенізації, являє собою тетрагідрофуран, та кінцеву сполуку рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептанів (27 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,80 (br s, 1 H), 10,95 (br s, 1 H), 7,93-8,02 (m, 3 H), 6,60 (s, 1 H) та 4,05 (s, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 339.

Приклад 56: 6-(1-Фенілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-он

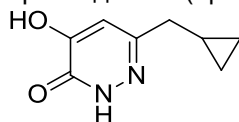


Готують тим самим методом, що і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(1-фенілетеніл)піридазином (Проміжний продукт 25) за винятком того, що після завершення реакції одержану суміш фільтрують через «Celite», промиваючи етанолом, та потім концентрують in vacuo для одержання твердої речовини оранжевого кольору. Її очищують спочатку шляхом елювання на зворотнофазній хроматографічній колонці C18 (0-60% метанол у воді з модифікатором кислотності), та після об'єднання та концентрування відповідних фракцій неочищений продукт рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептанів для одержання твердої речовини білого кольору, та кінцеву сполуку рекристалізують із сумішшю етилацетату та гептанів (32 % вихід).

<sup>1</sup>H ЯМР (400 МГц, ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,90 (br s, 1 H), 10,80 (br s, 1 H), 7,13-7,35 (m, 6 H), 3,99 (q, 1 H) та 1,47 (d, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 217.

Приклад 57: 6-(Циклопропілметил)-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-one

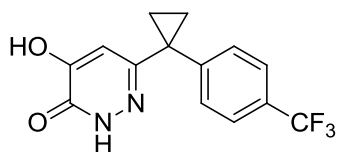


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-(циклопропіліденметил)піридазином (Проміжний продукт 65) за винятком того, що метанол застосовують у реакції як розчинник. Неочищену сполуку очищують за допомогою препаративної ВЕРХ для одержання 6-(циклопропілметил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону (46 % вихід)

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>): δ 12.69 (s, 1 H), 10.75 (s, 1 H), 6.63 (s, 1 H), 2.09-2.34 (d, 2 H), 0.89-0.99 (m, 1 H), 0.43-0.49 (m, 2 H) та 0.16-0.17 (m, 2 H).

LC-MS ES<sup>+</sup>: 167.

Приклад 58: 4-Гідрокси-6-{1-[4-(трифторметил)феніл] циклопропіл}-2,3-дигідропіридазин-3-он

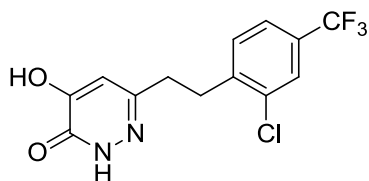


Готують таким самим чином, як і 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-он (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]-циклопропіл}піридазином (Проміжний продукт 68) на виході 20 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,76 (s, 1 H), 10,87 (br s, 1 H) 7,67 (m, 2 H), 7,47 (m, 2 H), 6,37 (s, 1 H), 1,38-1,42 (m, 2 H) та 1,23-1,28 (m, 2 H).

MS: ES<sup>+</sup>: 297.

Приклад 59: 6-{2-[2-Хлоро-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он

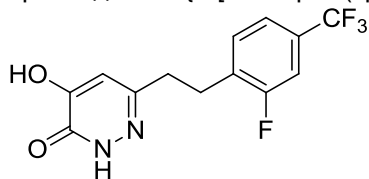


5 Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[2-хлоро-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазином (Проміжний продукт 69) на виході 11 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,78 (br, s., 1 H), 7,83 (s, 1 H), 7,64-7,68 (m, 1 H), 7,55-7,59 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 3,05-3,11 (m, 2 H) та 2,80 (m, 2 H).

10 MS: ES<sup>+</sup>: 319.

Приклад 60: 6-{2-[2-Фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он

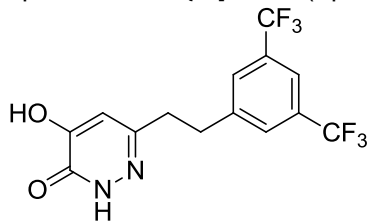


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазином (Проміжний продукт 70) за винятком того, що ТГФ використовують в якості розчинника. Реакцію фільтрують через шар діатомітової землі, промиваючи додатково тетрагідрофураном, та концентрують in vacuo. Залишок очищують за допомогою колонкової хроматографії (кремній С18 картридж; елюювання з 0-65 % ацетонітрилом у воді з кислотним модифікатором). Відповідні фракції об'єднують та концентрують in vacuo для видалення ацетонітрилу, після чого водну частину екстрагують з етилацетатом (x2), сушать (MgSO<sub>4</sub>) та концентрують in vacuo. Одержану тверду речовину рекристалізують з суміші ефіру метил трет-бутилу та гептану для одержання 6-{2-[2-фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (29 % вихід).

15 <sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,67 (s, 1 H), 10,76 (br, s., 1 H), 7,60 (m, 1 H), 7,48-7,57 (m, 2 H), 6,61 (s, 1 H), 2,95-3,04 (m, 2 H) та 2,75-2,83 (m, 2 H)

20 MS: ES<sup>+</sup>: 303.

Приклад 61: 6-{2-[3,5-біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он

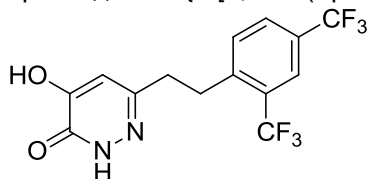


30 Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[3,5-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазином (Проміжний продукт 71) на виході 49 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,69 (s, 1 H), 10,75 (br, s., 1 H), 7,96 (s, 2 H), 7,91 (s, 1 H), 6,64 (s, 1 H), 3,06-3,14 (m, 2 H) та 2,84 (m, 2 H)

35 MS: ES<sup>+</sup>: 353.

Приклад 62: 6-{2-[2,4-біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он

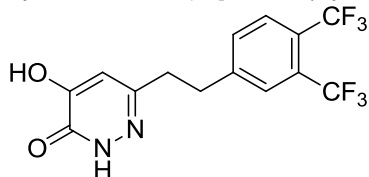


Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[2,4-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазином (Проміжний продукт 72) на виході 31 %.

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,71 (s, 1 H), 10,80 (br, s., 1 H), 8,03 (m, 1 H), 7,97 (s, 1 H), 7,79 (m, 1 H), 6,62 (s, 1 H), 3,14 (m, 2 H), 2,77-2,86 (m, 2 H)

MS:  $\text{ES}^+$ : 353.

Приклад 63: 6-{2-[3,4-біс(Трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он



5

До розчину 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3,4-біс(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазину (Проміжний продукт 73, 227 мг, 0,428 ммоль) у ТГФ (4279 мкл) додають паладій на карбоні (45,5 мг, 0,043 ммоль) та реакційну судину відкачують та продувають нвтрогеном (х 3). Реакцію перемішують під атмосферою гідрогену ротягом 4 годин та одержану суміш фільтрують через діатомітний фільтр та концентрують in vacuo. Залишок очищують за допомогою хроматографії (C18 кремнієвий картридж елювання з 0-50 % ацетонітрилом у воді з лужним модифікатором). Відповідні фракції об'єднують та концентрують для видалення органічних речовин, а водні фракції окислюють соляною кислотою (2 N) та екстрагують з етилацетатом (х 2), сушать ( $\text{MgSO}_4$ ) та концентрують in vacuo для одержання 6-{2-[3,4-біс(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону у вигляді твердої речовини кремового кольору (39 мг, 26 %)

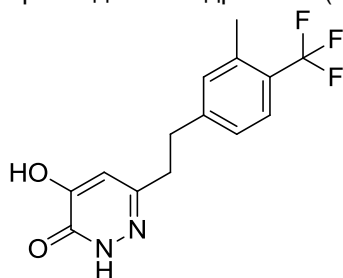
10

15

$^1\text{H}$  ЯМР (ДМСО- $d_6$ )  $\delta$  12,69 (s, 1 H), 10,76 (br, s., 1 H), 7,95 (m, 1 H), 7,88-7,93 (m, 1 H), 7,76 (m, 1 H), 6,65 (s, 1 H), 3,04-3,12 (m, 2 H) та 2,83 (m, 2 H).

MS:  $\text{ES}^+$ : 353

Приклад 64: 4-Гідрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил) фентетил)піридазин-3(2H)-он



20

Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-метил-4-(трифторметил)феніл)-етиніл)піридазином (Проміжний продукт 74) за виключенням того, що ТГФ використовують в якості розчинника. Реакційну суміш фільтрують через діатомітний картридж, проводять елювання з додатковою порцією ТГФ та метанолом. Фільтрат концентрують в умовах зниженого тиску та очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії на колонці (елювання з 5-100 % водним ацетонітрилом з кислотним модифікатором). Бажані фракції об'єднують та ліофілізують для одержання твердої речовини блідо-жовтого кольору, яку рекристалізують з ефіром метил трет-бутилу для одержання твердої речовини білого кольору. Фільтрат концентрують в умовах зниженого тиску, та окремо очищують фільтрат та кристали за допомогою препаративної ВЕРХ. Дві серії об'єднують та рекристалізують із сумішшю ефіру метил трет-бутилу та етилацетату для одержання 4-гідрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)-фентетил)піридазин-3(2H)-ону у вигляді твердої речовини білого кольору (31 мг, 4 %).

25

30

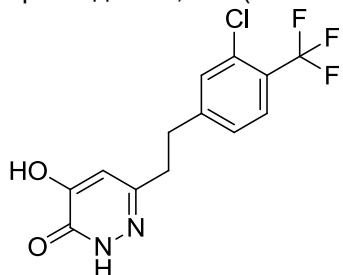
$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,51 (d, 1 H), 7,22 (s, 1 H), 7,16 (d, 1 H), 6,57 (s, 1 H), 2,94-3,02 (m, 2 H), 2,81-2,90 (m, 2 H) та 2,44 (s, 3 H).

35

MS  $\text{ES}^+$ : 299

M. p. = 174-175°C.

Приклад 65: 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-хлоро-4-(трифторметил)феніл)етил)-піридазин



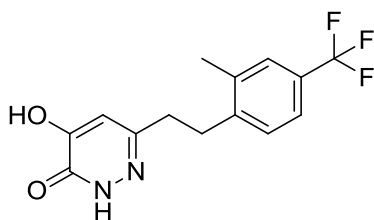
Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-{2-[3-хлоро-4-(трифторметил)феніл]-етиніл}піридазином (Проміжний продукт 75) за винятком того, що ТГФ використовують в якості розчинника. Неочищений продукт очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (елювання з 5-100 % ацетонітрилом у воді з кислотним модифікатором) для одержання твердої речовини блідо-жовтого кольору. Тверду речовину рекристалізують з суміші ефіром метил трет-бутилу та етилацетату для одержання 3,4-біс(Бензилокси)-6-((3-хлоро-4-(трифторметил)феніл)етил)-піридазину у вигляді твердої речовини білого кольору (0,182 г, 17 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,67 (d, 1 H), 7,50 (s, 1 H), 7,33 (d, 1 H), 6,63 (s, 1 H), 3,00-3,09 (m, 2 H) та 2,85-2,93 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 319.

M. p. = 169-170°C.

Приклад 66: 4-Гідрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил}-2,3-дигідропіридазин-3-он



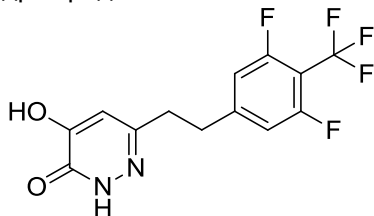
Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]-етеніл]піридазином (Проміжний продукт 76) за винятком того, що ТГФ використовують в якості розчинника. Неочищений продукт очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії, елювання з 5-100 % ацетонітрилом з кислотним модифікатором) та потім рекристалізують із сумішшю ефіру метил трет-бутилу та етилацетату для одержання 4-гідрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил}-2,3-дигідропіридазин-3-ону у вигляді порошку білого кольору (0,23 г, 36 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$ , 7,42 (s, 1 H), 7,39 (d, 1 H), 7,25 (d, 1 H), 6,60 (s, 1 H), 2,96-3,08 (m, 2 H), 2,77-2,90 (m, 2 H), та 2,38 (s, 3 H).

MS ES<sup>+</sup>: 299.

M. p. = 170-172°C

Приклад 67: 6-{2-[3,5-Дифтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он



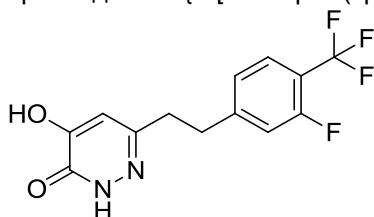
Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1), з 3,4-біс(Бензилокси)-6-[(E)-2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазином (Проміжний продукт 77) за винятком того, що ТГФ використовують в якості розчинника. Неочищений продукт очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії (кремній, елювання з 5-100 % ацетонітрилом у воді з кислотним модифікатором) для одержання твердої речовини білого кольору, яку рекристалізують з сумішшю ефіру метил трет-бутилу та етилацетату для одержання 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону у вигляді твердої речовини білого кольору (0,079 г, 10 %).

$^1\text{H}$  ЯМР ( $\text{CD}_3\text{OD}$ )  $\delta$  7,09 (d, 2 H), 6,64 (s, 1 H), 3,00-3,10 (m, 2 H) та 2,82-2,96 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 321.

M. p. = 211-212°C.

Приклад 68: 6-{2-[3-Фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-он



Готують, як описано для 4-гідрокси-6-(2-фенілетил) піридазин-3(2H)-ону (Приклад 1) з 3,4-біс(Бензилоксі)-6-[(E)-2-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]етеніл]піридазином (Проміжний продукт 79) на виході 60 %. Тверду речовину очищують за допомогою зворотнофазової хроматографії, елюювання з 5-100 % ацетонітрилом у воді з кислотним модифікатором для одержання 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону на виході 60 %.

<sup>1</sup>H ЯМР (ДМСО-d<sub>6</sub>) δ 12,68 (s, 1 H), 10,76 (br, s, 1 H), 7,68 (m, 1 H), 7,42 (m, 1 H), 7,27 (m, 1 H), 6,61 (s, 1 H), 2,93-3,04 (m, 2 H) та 2,73-2,87 (m, 2 H).

MS ES<sup>+</sup>: 303.

3. Біологічна ефективність сполук винаходу

Аналіз ферменту DAAO in vitro

Функціональну активність сполук, які інгібують фермент DAAO визначали за допомогою побічного продукту каталізу D-Серину, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, який можна кількісно виміряти із застосуванням детектування «Amplex» (торгова марка) червоного (Invitrogen). Реактив «Amplex» червоний являє собою безбарвний субстрат, який реагує з пероксидом гідрогену (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) зі стехіометрією 1:1 за присутності пероксиду гідрогену для одержання сильнофлуорисцируючого резорурфіну (максимальні значення збудження/емісії = 570/585 нм). За змінами у флуоресценції спостерігають за допомогою пристрою для читання планшетів для візуалізації флуоресценції, «Envision» (виробництва «Perkin Elmer»), а підвищення активності DAAO легко виявляли при додаванні D-Серину, та придушення цієї реакції спостерігали при застосуванні сполук, що випробовують.

Фермент DAAO людини одержували від компанії «Takeda Pharmaceutical Company» (Осака), випробовували кожну серію та застосовували у концентраціях, які забезпечують порівнювані рівні активності. Показник K<sub>m</sub> D-Серин вимірювали для кожної серії ферменту для підтримки однорідності; зазначений показник K<sub>m</sub> застосовували у наступних аналізах.

В день проведення аналізу сполуки серійно розводили у ДМСО, після чого їх розводили 1:20 буферним розчином аналізу (20mM Трис рН 7,4). Порцію 5мкл буферного розчину аналізу додавали до лунок планшету 384 з прозорою основою та чорними лунками (виробництва «Corning»), 5мкл розведеної сполуки потім додавали через автоматизований планшет до планшетного трансферу при застосуванні рідинного колектора «Bravo» (виробництва «Agilent technologies»), після чого додавали 5мкл ферменту DAAO людини, а потім - 5мкл D-Серину 50mM у всі лунки, окрім лунок негативного контролю (кінцева концентрація - 10mM). Напикінці додавали 5мкл реактиву «Amplex» червоного (Invitrogen) до всіх лунок відповідно до протоколу виробника. Планшет інкубували протягом 60 хвилин у темному місці при температурі 25°C та флуоресценцію у кожній лунці вимірювали у планшет-ридері «Envision».

Показники IC<sub>50</sub> сполук вимірювали за допомогою досліджень з десятибальною напівлогарифмічною шкалою доза-ефект, вони показують концентрацію сполуки, що є необхідною для попередження 50% інгібування активності DAAO за присутності 10mM D-Серину. Криві концентрація-ефект генерували із застосуванням середнього показника повторних лунок для кожної точки даних та аналізували за допомогою нелінійної регресії та підбору кривої за чотирма параметрами.

Результати

Приклад №	Середній показник IC <sub>50</sub> (nM)	Приклад №	Середній показник IC <sub>50</sub> (nM)
1	10	2	10
3	21	4	3,7
5	30	6	9,7
7	13	8	11
9	10	10	22
11	16	12	23
13	31	14	41
15	16	16	52
17	13	18	14
19	12	20	8,4
21	21	22	13
23	14	24	6
25	45	26	22
27	13	28	20
29	45	30	18
31	20	32	16
33	23	34	26

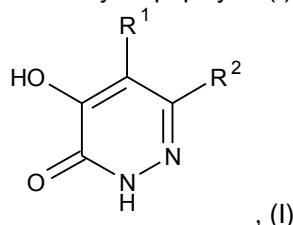
Приклад №	Середній показник IC <sub>50</sub> (нМ)	Приклад №	Середній показник IC <sub>50</sub> (нМ)
35	41	36	19
37	220	38	20
39	13	40	12
41	99	42	15
43	26	44	22
45	18	46	15
47	26	48	12
49	23	50	23
51	30	52	130
53	19	54	14
55	760	56	32
57	380	58	61
59	19	60	15
61	57	62	29
63	15	64	13
65	13	66	12
67	10	68	19

Зазначені результати вказують на те, що сполуки винаходу мають потужну інгібуючу активність проти ферменту DAAO. Сполуки, які випробовували вище, демонструють показники IC<sub>50</sub>, що є значно нижчими 5 мкМ, при чому найпотужніші сполуки демонструють свою активність щодо ферменту DAAO при показниках IC<sub>50</sub> < 250 нМ. Відповідно до цього, очікується, що сполуки даного винаходу є корисними у попередженні або лікування захворювань, таких як ті, що зазначені вище, які безпосередньо пов'язані з активністю ферменту DAAO.

Окрім того, сполуки даного винаходу мають різні вигідні фармакологічні та/або токсикологічні профілі, що були продемонстровані у різноманітних стандартних випробуваннях для таких параметрів. Наприклад, сполуки даного винаходу мають одну або більше потенційно корисних властивостей щодо застосування in vivo відповідно до характеристик фармакологічних та/або токсикологічних випробувань, включаючи: взаємодія hERG (що являє собою показання потенційної кардіотоксичності та за допомогою якого вимірюють дію сполук на ген специфічних калієвих каналів серця людини із застосуванням, наприклад, платформи PatchXpress 7000A); взаємодії CypP<sub>450</sub> (що можна виміряти відповідно до проекту рекомендацій Управління по контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів (FDA) щодо досліджень взаємодії лікарських препаратів (модель дослідження, аналіз даних та аспекти дозування та маркування) (вересень 2006 р.), див. [www.fda.gov](http://www.fda.gov)); фототоксичність (наприклад, при застосуванні протоколу відповідно до детальної інформації щодо аналізу, описаної у рекомендаціях Організації економічного співробітництва та розвитку (OECD) щодо випробувань хімічних речовин: 432 тест на фототоксичність ЗТЗ зв'язування нейтрального червоного in vitro, квітень 2004 р.); визначення фармакокінетичних параметрів (наприклад, після дозування in vivo множинними шляхами введення, при чому концентрації сполук у плазмі крові визначають зі зразків венозної крові за допомогою протоколу LC-MS/MS); та окупація рецепторів in vivo (визначають, наприклад, за допомогою протоколів, що спираються на роботу Medhurst et al., Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 2007, 321, 1032). Зазначені стандартні випробування для характеристики молекул лікарського препарату є добре відомими спеціалістам у даній галузі.

#### ФОРМУЛА ВИНАХОДУ

##### 1. Сполука формули (I)



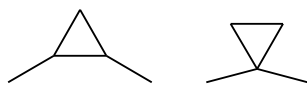
у якій

R<sup>1</sup> означає атом гідрогену або фтору або трифторметильну групу;

R<sup>2</sup> означає групу -X-Y-R<sup>3</sup>;

кожен з X та Y незалежно означає зв'язок, атом оксигену або групу -C(O), -S(O)<sub>n</sub>, -C(O)NR<sup>4</sup>, -S(O)<sub>2</sub>NR<sup>4</sup>, -NR<sup>4</sup>,





або  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ , за умови, що X та Y не можуть обидва одночасно

означати зв'язок, та за умови, якщо як X, так і Y означають інше, ніж зв'язок, щонайменше один X та Y означає  $-\text{CR}^4\text{R}^5-$ ;

n являє собою 0, 1 або 2;

5 кожен  $\text{R}^4$  незалежно означає атом гідрогену або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл, або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галоалкілну групу;

кожен  $\text{R}^5$  незалежно означає атом гідрогену,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галоалкілну групу, або  $=\text{CH}-$ ;

$\text{R}^3$  означає 3-10-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, сама кільцева система необов'язково заміщена щонайменше одним замісником,

10 вибраним з галогену, гідроксилу, ціано, оксо,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілу,  $\text{C}_2$ - $\text{C}_6$ алкенілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галоалкілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ гідроксіалкілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ галоалкокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілтію,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілсульфінілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілсульфонілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілкарбонілу,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілкарбонілокси,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкоксикарбонілу, аміно

( $-\text{NH}_2$ ),  $-\text{CON}(\text{R}^6)_2$ ,  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіламіно, ді- $(\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкіл)аміно,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілу,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілокси,  $\text{C}_3$ - $\text{C}_6$ циклоалкілметилу,  $[\text{O}]_p-(\text{CH}_2)_q-\text{O}-\text{R}^7$  та 4-6-членного насиченого або ненасиченого

гетероциклічного кільця (необов'язково заміщеного щонайменше одним замісником, вибраним з  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкілу та  $\text{C}_1$ - $\text{C}_4$ алкокси);

15 кожен  $\text{R}^6$  незалежно означає атом гідрогену або  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілну групу;

r являє собою 0 або 1;

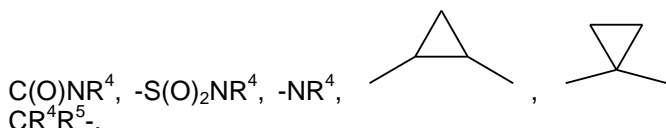
q являє собою 1, 2, 3 або 4; та

$\text{R}^7$  означає  $\text{C}_1$ - $\text{C}_6$ алкілну групу;

20 або її фармацевтично прийнятна сіль.

2. Сполука за п. 1, де  $\text{R}^1$  означає атом гідрогену.

3. Сполука за п. 1 або п. 2, де X означає зв'язок, атом оксигену або групу  $-\text{C}(\text{O})$ ,  $-\text{S}(\text{O})_n$ , -



25 4. Сполука за п. 3, де X означає групу  $-\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{CHR}^4$  або , та Y означає зв'язок або групу  $-\text{CHR}^4$ .

5. Сполука за п. 4, де кожен  $\text{R}^4$  незалежно означає атом гідрогену або метильну групу.

6. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де у  $\text{R}^3$  3-10-членна насичена або ненасичена карбоциклічна або гетероциклічна кільцева система вибрана з фенілу, піридинілу, оксазолілу, піразинілу,

30 циклопропілу, циклопентилу, циклогексилу, тетрагідропіранілу, 2,3-дигідробензофуранілу, піримідинілу, імідазо[1,2-a]піридинілу, піразолілу, тiazолілу та піперидинілу.

7. Сполука за будь-яким з пп. 1-5, де  $\text{R}^3$  означає необов'язково заміщену 3-6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему.

8. Сполука за п. 7, де

35  $\text{R}^1$  означає атом гідрогену;

$\text{R}^2$  означає групу  $-\text{X}-\text{Y}-\text{R}^3$ , в якій

X означає групу  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{CHR}^4$  та Y означає групу  $-\text{CHR}^4$ ;

n являє собою 0, 1 або 2;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно означає атом гідрогену або метильну групу, та

40  $\text{R}^3$  означає 5- або 6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, гетероциклічну кільцеву систему, в якій кільцева система необов'язково заміщена щонайменше замісником, вибраним з фтору, хлору, трифторметилу або метокси.

9. Сполука за п. 1, де

$\text{R}^1$  означає атом гідрогену;

45  $\text{R}^2$  означає групу  $-\text{X}-\text{Y}-\text{R}^3$ , в якій

X означає групу  $\text{S}(\text{O})_n$ ,  $-\text{CHR}^4$  або , та Y означає зв'язок або групу  $-\text{CHR}^4$ ;

n являє собою 0, 1 або 2, переважно 0;

кожен  $\text{R}^4$  незалежно означає атом гідрогену або метильну групу, переважно атом гідрогену; та

50  $\text{R}^3$  означає 3-6-членну насичену або ненасичену карбоциклічну або гетероциклічну кільцеву систему, гетероциклічну кільцеву систему, в якій кільцева система необов'язково заміщена

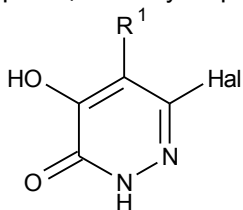
щонайменше замісником, вибраним з фтору, хлору, дифторметилу, трифторметилу, трифторметокси або метокси.

10. Сполука формули (I) за п. 1, вибрана з групи, яка складається з:

- 4-гідрокси-6-(2-фенілетил)піридазин-3(2H)-ону,
- 5 6-[2-(4-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-2-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 6-[(4-хлоробензил)сульфаніл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{2-[6-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 6-[2-(3-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 10 6-[2-(2-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[2-(3,5-дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[2-(3,4-дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{2-[3-(трифторметокси)феніл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{2-[3-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 15 4-гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-циклогексилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-циклопропілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-циклопентилетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-[2-(4-метоксициклогексил)етил]піридазин-3(2H)-ону,
- 20 6-[2-(2,4-дифторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-{2-[3-(дифторметил)феніл]етил}-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-бензил-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[2-(3-хлорофеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-(1-фенілциклопропіл)піридазин-3(2H)-ону,
- 25 4-[2-(5-гідроксі-6-оксо-1,6-дигідропіридазин-3-іл)етил]бензонітрилу,
- 6-[2-(3,4-диметоксифеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[1-(4-фторфеніл)циклопропіл]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[1-(4-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{1-[3-(трифторметил)феніл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 30 6-((циклопропілметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-((циклогексилметил)(метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(3-хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(4-хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(циклогексилметил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 35 6-(4-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-хлоро-6-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-хлоробензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(3-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(2-фторбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 40 6-(4-метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(3-метилбензил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-(3-(трифторметил)бензил)піридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідрокси-6-{2-[5-(трифторметил)піридин-3-іл]етил}піридазин-3(2H)-ону,
- 4-гідроксі-6-[2-(оксан-4-іл)етил]піридазин-3(2H)-ону,
- 45 6-[(4-фторфеніл)метил](метил)аміно)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[2-(2-хлоро-6-фторфеніл)етил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-[[3,5-біс(трифторметил)феніл]метил]-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(1-фенілетил)-4-гідроксипіридазин-3(2H)-ону,
- 6-(циклопропілметил)-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 50 4-гідрокси-6-{1-[4-(трифторметил)феніл]циклопропіл}-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 6-{2-[2-хлоро-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 6-{2-[2,4-біс(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 6-{2-[3,4-біс(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 4-гідрокси-6-(3-метил-4-(трифторметил)фенетил)піридазин-3(2H)-ону,
- 55 3,4-біс(бензилокси)-6-((3-хлоро-4-(трифторметил)феніл)етил)-піридазину,
- 4-гідрокси-6-{2-[2-метил-4-(трифторметил)феніл]етил}-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 6-{2-[3,5-дифтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- 6-{2-[3-фтор-4-(трифторметил)феніл]етил}-4-гідрокси-2,3-дигідропіридазин-3-ону,
- або її фармацевтично прийнятні солі.

11. Спосіб одержання сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено у п. 1, за яким здійснюють:

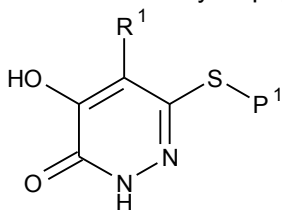
(i) коли X означає атом сірки або коли X являє собою зв'язок та Y означає атом сірки, реакцію сполуки формули (II)



5 , (II)

у якій Hal означає атом галогену, та R¹ є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (III): HS-[Y]<sub>t</sub>-R³, де t являє собою 0 або 1, та Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (I); або

(ii) коли X означає SO або коли X являє собою зв'язок та Y означає SO, окислення сполуки формули (IV)



10 , (IV)

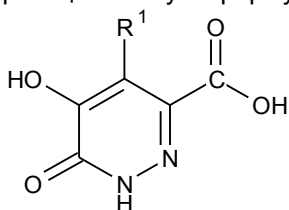
у якій P¹ означає захисну групу, та R¹ є таким, як зазначено у формулі (I), відповідним окиснюючим агентом, з наступною реакцією зі сполукою формули (V): L¹-[Y]<sub>w</sub>-R³, де w являє собою 0 або 1, L¹ означає групу, що відходить, а Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (I); або

15 (iii) коли X означає SO₂ або коли X являє собою зв'язок та Y означає SO₂, окислення сполуки формули (IV), як зазначено у п. (ii) вище, відповідним окиснюючим агентом, з наступною реакцією зі сполукою формули (V), як зазначено у п. (ii) вище; або

(iv) коли X означає атом оксигену або коли X являє собою зв'язок та Y означає атом оксигену, реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, зі сполукою формули (VI): HO-[Y]<sub>z</sub>-R³, де z являє собою 0 або 1, та Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (I); або

20 (v) коли X означає C(O) або коли X являє собою зв'язок та Y означає C(O), реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, з відповідним окиснюючим агентом, з наступним додаванням активуючого агента та реакцією зі сполукою формули (Va): M-[Y]<sub>w</sub>-R³, де M являє собою Li або MgR²⁰, R²⁰ означає атом галогену, а w, Y та R³ є такими, як зазначено у формулі (V) у п. (ii) вище; або

25 (vi) коли X означає -C(O)NR⁴ або коли X являє собою зв'язок та Y означає -C(O)NR⁴, реакцію сполуки формули (VII)



, (VII)

30 у якій R¹ є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (VIII): R⁴HN-[Y]<sub>g</sub>-R³, де g являє собою 0 або 1, та Y, R³ та R⁴ є такими, як зазначено у формулі (I); або

(vii) коли X означає -S(O)₂NR⁴ або коли X являє собою зв'язок та Y означає -S(O)₂NR⁴, реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, з діоксидом сірки, з наступним додаванням окиснюючо-хлоруючого агента та наступною реакцією зі сполукою формули (VIII), як зазначено у п. (vi) вище; або

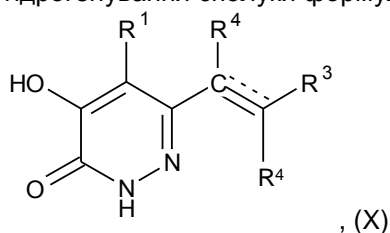
35 (viii) коли X означає -NR⁴ або коли X являє собою зв'язок та Y означає -NR⁴, реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, зі сполукою формули (VIII), як зазначено у п. (vi) вище; або

(ix) коли X означає -CR⁴R⁵- або коли X являє собою зв'язок та Y означає -CR⁴R⁵-, та кожен R⁴ та R⁵ незалежно представляє C₁-C₆алکیلну групу,

реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, зі сполукою формули (IX):  $L^2-CR^4R^5-[Y]_h-R^3$ , де  $h$  являє собою 0 або 1,  $L^2$  означає групу, що відходить, кожен  $R^4$  та  $R^5$  незалежно представляє  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу, та  $Y$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (I); або  
(x) коли  $X$  означає  $-CR^4R^5-$  або коли  $X$  являє собою зв'язок та  $Y$  означає  $-CR^4R^5-$ , та кожен  $R^4$  та  $R^5$  незалежно представляє атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу, але не означають обидва одночасно  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу,

реакцію сполуки формули (II), як зазначено у п. (i) вище, зі сполукою формули (IXa):  $R^4C(O)-[Y]_h-R^3$ , де  $h$ ,  $Y$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (IX) у п. (ix) вище, та  $R^4$  є таким, як зазначено у формулі (I) вище, з наступною реакцією гідрогенізації; або

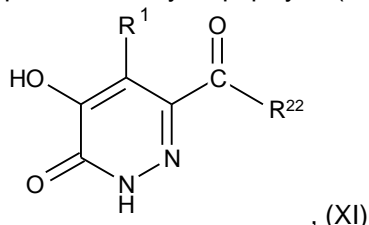
(xi) коли кожен  $X$  та  $Y$  представляє  $-CHR^4$ ,  
гідрогенування сполуки формули (X)



де  $R^1$ ,  $R^3$  та  $R^4$  є такими, як зазначено у формулі (I); або

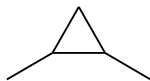
(xii) коли  $X$  означає  $-CR^4R^5-$  або коли  $X$  являє собою зв'язок та  $Y$  означає  $-CR^4R^5-$ , та  $R^5$  являє собою  $=CH$ ,

реакцію сполуки формули (XI)

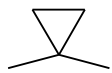


де  $R^{22}$  означає атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу, та  $R^1$  є таким, як зазначено у формулі (I), зі сполукою формули (IXb):  $R^{24}-CH(R^{26})-[Y]_h-R^3$ , де  $R^{24}$  означає фосфонатний компонент,  $R^{26}$  означає атом гідрогену або  $C_1$ - $C_6$ алкільну групу, та  $h$ ,  $Y$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (IX) у п. (ix) вище; або

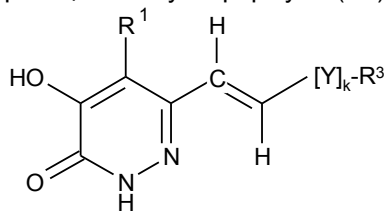
(xiii) коли  $X$  означає групу



або коли  $X$  являє собою зв'язок та  $Y$  означає групу

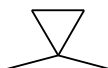


реакцію сполуки формули (XII)

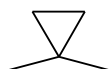


де  $k$  являє собою 0 або 1, та  $Y$ ,  $R^1$  та  $R^3$  є такими, як зазначено у формулі (I), з диіодометаном та парою цинк-мідь; або

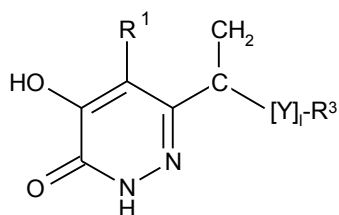
(xiv) коли  $X$  означає групу



або коли  $X$  являє собою зв'язок та  $Y$  означає групу



реакцію сполуки формули (XIII)



, (XIII)

де 1 являє собою 0 або 1, та Y, R¹ та R³ є такими, як зазначено у формулі (I), з дийодометаном та парою цинк-мідь;

та, необов'язково, наступне проведення однієї або більше наступних процедур:

- 5 перетворення сполуки формули (I) у іншу сполуку формули (I),  
 видалення будь-яких захисних груп,  
 утворення фармацевтично прийнятної солі.

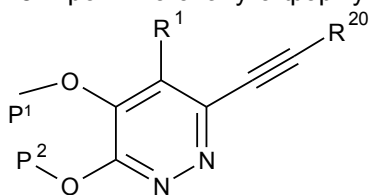
12. Фармацевтична композиція, що містить сполуку формули (I) або її фармацевтично прийнятну сіль, як зазначено у будь-якому з пп. 1-10, у поєднанні з фармацевтично прийнятним ад'ювантом, розріджувачем або носієм.

13. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, як зазначено у будь-якому з пп. 1-10, для застосування у лікуванні захворювання, розвиток або симптоми якого пов'язані з активністю ферменту оксидази D-амінокислот (DAAO).

14. Сполука формули (I) або її фармацевтично прийнятна сіль, як зазначено у будь-якому з пп. 1-10, для застосування у лікуванні шизофренії, шизофреноморфного розладу, шизоафективного розладу, когнітивних розладів або болю.

15. Комбінація сполуки формули (I) або її фармацевтично прийнятної солі, як зазначено у будь-якому з пп. 1-10, та одного або більше агентів, вибраних з карбамазепіну, оланзепіну, кветіапіну, верапамілу, ламотриджину, окскарбамазепіну, рисперидону, арипіпразолу, зипрасидону та літію.

16. Проміжна сполука формули (XXX)



, (XXX)

в якій кожен P¹ та P² незалежно представляє бензильну захисну групу, R²⁰ означає атом гідрогену або триметилсилангрупу, що відходить, та R¹ є таким, як зазначено у формулі (I) п. 1.